



Données et outils pour l'optimisation de l'impact de la vaccination prophylactique contre les papillomavirus humains en France

Mohamed-Béchir Ben Hadj Yahia

► To cite this version:

Mohamed-Béchir Ben Hadj Yahia. Données et outils pour l'optimisation de l'impact de la vaccination prophylactique contre les papillomavirus humains en France. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2015. Français. NNT : 2015LIL2S041 . tel-01325228

HAL Id: tel-01325228

<https://theses.hal.science/tel-01325228>

Submitted on 2 Jun 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2

Année : 2015

THÈSE DE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

Spécialité : Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention

<p>Données et outils pour l'optimisation de l'impact de la vaccination prophylactique contre les papillomavirus humains en France</p>
--

Présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 2015 par

Mohamed-Béchir BEN HADJ YAHIA

Devant le jury composé de :

Rapporteur : Monsieur le Professeur Daniel FLORET

Rapporteur : Monsieur le Professeur Philippe BEUTELS

Examineur : Madame le Professeur Hélène PEIGUE-LAFEUILLE

Examineur : Monsieur le Professeur Alain DUHAMEL

Co-directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre-Yves BOËLLE

Directeur de thèse : Monsieur Benoît DERVAUX

Dédicace

À mes parents, Sofia et Abdessalem, en témoignage de ma profonde gratitude,

À mon épouse, Elsa, pour son amour et son soutien quotidien,

À ma fille, Nina, pour sa joie de vivre si communicative,

À mes sœurs, Imen et Sihem, pour nos valeurs communes,

À mes beaux parents, Bernadette et Patrick, pour leur bienveillance,

Aux familles Maître et Bitam, pour leur accueil si chaleureux,

À mes amis, qui se reconnaîtront, pour leur présence et leur fidélité,

Au peuple de Carthage, pour tant d'efforts de paix, justement récompensés par le prix Nobel.

Remerciements

Le travail présenté dans ce manuscrit a été réalisé au sein de l'équipe d'accueil EA 2694 "Santé Publique : Épidémiologie et Qualité des Soins" de la Faculté de Médecine de l'Université de Lille 2.

Je remercie tout d'abord les Professeurs Hélène Peigue-Lafeuille, Daniel Floret et Philippe Beutels d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis très sensible à l'intérêt qu'ils y ont porté. Nous connaissons la qualité de leurs travaux et leurs compétences dans le domaine des infections par les papillomavirus, ainsi que la valeur de leur jugement. Je suis honoré qu'ils aient accepté de faire partie de mon jury et qu'ils se soient déplacés de si loin pour assister à ma soutenance de thèse.

Je tiens ensuite à adresser mes remerciements au Professeur Alain Duhamel pour m'avoir accueilli sans préjugés au sein de son unité de recherche (EA 2694) dès mon Master 2 alors que je ne savais pas définir une loi binomiale négative... J'espère que les travaux présentés dans cette thèse sur les mélanges de lois et l'algorithme EM apportent un témoignage fidèle de ma progression sur les différents aspects de la statistique.

J'adresse mes remerciements chaleureux au Professeur Pierre-Yves Boëlle pour m'avoir fait profiter de sa vision de l'épidémiologie théorique et de ses conseils avisés sur la modélisation des maladies transmissibles. Il m'a appris à créer de la poésie avec du code informatique, a fait preuve de pédagogie sur différents aspects des bio-mathématiques auprès du novice que j'étais et a consciencieusement co-encadré ce travail de thèse. Qu'il soit assuré de mon profond respect.

Je remercie très chaleureusement Monsieur Benoît Dervaux pour m'avoir offert la possibilité de conduire ce travail de thèse. J'ai apprécié la qualité et la pertinence de ses orientations thématiques et méthodologiques ainsi que ses compétences techniques et pédagogiques. Il m'a appris l'économie de la santé et m'a ouvert les portes du Haut Conseil de Santé Publique. Travailler à ses côtés ces six dernières années était un plaisir renouvelé. Qu'il soit assuré de mon profond respect et de mon amitié sincère.

Un grand merci à mes collègues de l'EA2694 et du CERIM pour l'atmosphère familiale qui y règne. Merci pour leur disponibilité et pour la qualité de leurs discussions. Un grand merci à M. Julien Soula pour son aide sur le profilage et l'optimisation de code sur R. J'adresse des remerciements tout particuliers à M. Renaud Périchon pour son investissement dans les études OP-HPV1 et OP-HPV2. Au-delà de ses qualités professionnelles indéniables, je salue ses qualités humaines et son sens de l'honneur et de l'amitié. Qu'il soit assuré de mon profond respect et de mon amitié. Par ailleurs, je souhaiterais remercier mes co-thésards, Dr Grégoire Ficheur, Dr Jean-Baptiste Beuscart et M. Michaël Genin qui m'ont supporté, soutenu et réconforté à différentes étapes de mon parcours scientifique. Ils ont eu l'élégance de soutenir leurs thèses avant moi, me donnant ainsi l'espoir d'une perspective de fin, lors des moments de doute.

J'adresse des remerciements sincères à mes collègues de la Clinique de Santé Publique du CHRU de Lille pour l'ambiance sympathique et les rapports cordiaux, même pendant les périodes difficiles, et surtout au Professeur Jean-Louis Salomez qui a accompagné mon parcours professionnel avec bienveillance, sans préjugé sur mes origines ni sur mon devenir. Je le remercie de m'avoir permis d'avoir un double cursus Médecine/Science et d'avoir facilité mes déplacements pour la formation et la valorisation des travaux scientifiques. Un grand merci à Mme Brigitte Bianco qui a su sublimer la fonction de secrétaire médicale pour être le dernier rempart contre la barbarie administrative. Je remercie également les internes que j'ai eu le privilège d'encadrer en stage dans le Service d'Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention : Jean-Marc Goudet, Alexandre Quach, Alexandre Caron et Marielle Wathelet. Ils ont contribué à enrichir mes travaux de recherche à différents degrés par leurs questions, contributions et analyses. En retour, j'ai fait de mon mieux pour les former au métier de médecin spécialiste en Santé Publique et Médecine Sociale.

Je remercie également mes collègues du Centre de Prévention et d'Éducation pour la Santé (CPES) de l'Institut Pasteur de Lille qui ont facilité mon emploi du temps de consultation clinique afin que je puisse mener à bien mes travaux de recherche. Un grand merci au Dr Dominique Bonte, au Dr Odile Her ainsi qu'à Mme Isabelle Dumon. Par ailleurs, j'adresse des remerciements tout particuliers au Dr Fabienne Irdel et au Dr Elisabeth Courcot ainsi qu'à Mme Corinne Maertens pour leur implication dans les études AT-HPV-2013 et AT-HPV-2014 que j'ai menées dans le centre. Un merci à toutes les patientes volontaires qui ont accepté de participer aux études que j'ai pilotées.

Je tiens à remercier mes collègues du Groupe de Travail sur la prévention du cancer du col utérin et le vaccin papillomavirus au Comité Technique des Vaccinations (CTV) du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), et notamment le Professeur Hélène Peigue-Lafeuille (Vice-présidente de la Commission spécialisée Maladies Transmissibles), et au Pr Daniel Floret (Président du CTV) qui m'ont toujours offert une tribune pour m'exprimer et qui ont soutenu mes positions depuis le début de mon intégration au groupe, malgré mon jeune âge et mon expérience débutante en expertise. Un grand merci également au Dr Corinne Le Goaster qui a facilité mon intégration au groupe.

Je souhaite remercier mes partenaires scientifiques à l'Institut de Veille Sanitaire, Dr Daniel Lévy-Bruhl, Dr Isabelle Parent-Duchâtelet et Dr Nicolas Duport, qui ont enrichi ma réflexion sur l'épidémiologie des maladies infectieuses d'une part et sur la prévention du cancer du col utérin d'autre part. Un grand merci au Dr Daniel Lévy-Bruhl qui a alimenté le protocole de l'étude HI-HPV (présentée dans les perspectives du chapitre 5 de la thèse) par ses commentaires avisés.

Je souhaite également remercier mes partenaires scientifiques à l'Institut national du cancer (INCa), notamment Mme Julie Gaillot et Mme Stéphanie Barré qui m'ont offert la possibilité de participer à l'élaboration de la mise en place de la généralisation du dépistage du cancer du col utérin dans un cadre institutionnel prestigieux, en me proposant d'intégrer le Comité Technique et de Prospective sur le dépistage du Cancer du Col de l'Utérus.

Un grand merci aux juristes au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille, et notamment M. Maxime Cailler, pour ses conseils juridiques avisés lors de l'élaboration de l'étude OP-HPV1 (cf. chapitre 6 de la thèse), ainsi qu'à Mme Pauline Guyon pour le pilotage du dossier juridique (demande CNIL, convention CHRUL-CNAMTS, etc.) de l'étude HI-HPV (cf. chapitre 5 de la thèse) que j'ai le privilège de coordonner.

Un grand merci également au Pr Julie Kerr-Conte pour m'avoir donné l'opportunité d'échanger en anglais dans une ville où peu de personnes maîtrisent cette langue, et de m'avoir recommandé auprès du Dr Donna Willis de la Johns Hopkins University School of Medicine, que je remercie infiniment pour les propositions de programmes d'échange aux États-Unis ainsi que pour ses corrections syntaxiques de qualité lors de la soumission du premier article valorisant cette thèse (cf. chapitre 3).

Pour finir, ce manuscrit a été rédigé en très grande partie dans les hôtels suivants : Palazzo Righini (Fossano), Sofitel Lisbon Liberdade (Lisbonne) et Straf Hotel (Milan). Je tiens à remercier la direction ainsi que le personnel de ces hôtels d'avoir mis tout leur savoir-faire pour rendre mon séjour agréable et me faciliter la rédaction de cette thèse. Un merci tout particulier au Chef Flavio Ghigo et à ses équipes pour leurs mets succulents qui ont donné un peu de douceur au travail de bénédictin que constitue la rédaction d'articles scientifiques.

“Falsehood flies, and truth comes limping after it, so that when men come to be undeceived, it is too late; the jest is over, and the tale hath had its effect...”

J. Swift, The Art of Political Lying, 1710

“Explanations exist; they have existed for all time; there is always a well-known solution to every human problem - neat, plausible, and wrong.”

H.L. Mencken, Prejudices, Second Series, 1920

« Les études ça vous change, ça fait l'orgueil d'un homme. Il faut bien passer par là pour entrer dans le fond de la vie. Avant on tourne autour seulement. On se prend pour un affranchi mais on bute dans des riens. On rêve de trop. On glisse sur tous les mots. Ça n'est pas ça. Ce n'est rien que des intentions, des apparences. Faut autre chose au résolu. »

L.F. Céline, Voyage au bout de la nuit, 1932

Titre

Données et outils pour l'optimisation de l'impact de la vaccination prophylactique contre les papillomavirus humains en France

Résumé

Depuis 2007, la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) est recommandée en complément du dépistage du cancer du col utérin (CCU). Cependant, au vu de la très faible couverture vaccinale en France, l'impact épidémiologique de la vaccination est discuté, ainsi que le choix de la population cible et les moyens déployés pour son adhésion à la recommandation. Cette thèse propose des données et des outils originaux pour l'évaluation et l'optimisation de l'impact de la vaccination HPV en France.

Un premier objectif a été de spécifier une plateforme de modélisation destinée à l'étude des contacts sexuels et de la dynamique de transmission des infections à HPV. L'originalité de cette plateforme est d'être basée sur des données détaillées décrivant les partenariats sexuels dans la population générale. Une première contribution a permis de décrire les profils d'acquisition de partenaires sexuels par des modèles à classes latentes appliqués à l'enquête Contexte de la Sexualité en France. Le modèle d'analyse proposé prenait en compte toutes les données de biographie sexuelle disponibles : âge au premier rapport sexuel, nombre cumulé de partenaires, nombre de nouveaux partenaires dans l'année écoulée. Cette analyse a montré la très grande diversité des comportements sexuels au sein de la population française. Dans un second temps, nous avons calibré un modèle de simulation individu-centré pour reproduire les données de prévalence des infections à HPV. Les résultats obtenus dans cette partie ont permis de valider certains algorithmes utilisés (entrée dans la vie sexuelle, âge des partenaires) et de pointer les incohérences des simulations inhérentes aux données de comportements sexuels, notamment entre les hommes et les femmes. Ces incohérences ont été identifiées et des pistes de correction envisagées.

Un deuxième objectif a consisté à explorer le lien potentiel entre la participation au dépistage du CCU des femmes précaires et leur choix d'administrer les vaccins HPV à leurs filles. Nous avons interrogé les femmes consultant au sein du Centre d'Examens de Santé de Lille, éligibles au dépistage du CCU, ayant au moins une fille éligible à la vaccination HPV, sur leurs attitudes vis-à-vis du dépistage du CCU et de la vaccination HPV. Les déterminants de non-recours au dépistage du CCU sont la précarité, la multiparité, le tabagisme et l'absence de contraception. Le statut vaccinal des filles ne diffère pas selon le profil de dépistage de leur mère. L'argument majoritairement rapporté par les mères pour justifier la non-vaccination de leurs filles concerne le manque d'information, surtout parmi celles qui ne se dépistent pas. L'optimisation de couverture vaccinale nécessite la mise en place d'un programme organisé de vaccination des jeunes filles. À défaut d'une implémentation en milieu scolaire, les centres de prévention pourraient offrir une alternative intéressante.

Un troisième objectif a été l'appréciation de l'acceptabilité de la vaccination à partir des réseaux sociaux. Nous avons analysé les opinions spontanément exprimées par les internautes

sur le forum de discussion en ligne d'un site d'information en santé, concernant la sécurité, l'efficacité et la perception des vaccins HPV. Parmi les 14 741 messages, regroupés en 234 sujets, traitant des vaccins HPV, seuls 6507 messages étaient informatifs. Chaque message est vu en moyenne 3625 fois. Les opinions négatives sont passées de 28,6 % des avis exprimés en 2006 à 42,2 % en 2013 avec un pic de 60 % en 2010. Les opinions négatives se réfèrent à la sécurité du vaccin et aux perceptions alors que les opinions positives se réfèrent surtout à l'efficacité vaccinale. La surveillance des forums de discussion en ligne permet le monitoring de l'acceptabilité de la vaccination et offre la possibilité d'approvisionner les forums en données factuelles par un gestionnaire de communautés en ligne.

Un quatrième objectif a consisté à évaluer la pertinence du point de vue médico-économique de l'extension de la vaccination HPV aux hommes. Nous avons réalisé une revue systématique des études médico-économiques relatives à l'extension de la vaccination HPV aux hommes, dans les pays développés. Les modèles médico-économiques montrent que l'extension de la vaccination aux hommes hétérosexuels est très rarement une stratégie coût-efficace, lorsque la prévention des maladies pour lesquelles l'AMM des vaccins a été octroyée est considérée. Le rapport coût-efficacité devient favorable lorsque l'ensemble des pathologies liées aux HPV sont considérées et lorsque la couverture vaccinale chez les filles est faible (< 40 %). Toutefois, la vaccination ciblée des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes semble être la stratégie optimale du point de vue éthique et médico-économique.

Les travaux engagés dans cette thèse contribuent à guider l'optimisation de l'impact de la vaccination contre les papillomavirus en suggérant une implémentation d'un programme organisé de vaccination déployé à travers les Centres d'Examens de Santé, le monitoring des opinions exprimées sur les forums de discussion en ligne ou encore la vaccination ciblée des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes.

Title

Data and tools for improving the impact of prophylactic vaccination against human papillomavirus in France

Abstract

Introduction: Since 2007, prophylactic vaccination against human papillomavirus (HPV) has been recommended in addition to cervical screening in French women. However, given the low vaccine coverage in France, the epidemiological impact of the vaccination is debated, as well as the choice of the target population and the means to ensure compliance with the recommendation. This doctoral thesis provides original data and tools for the evaluation and the improvement of the impact of HPV vaccination in France. For quantitative aspects, modelling HPV transmission based on the best data describing sexual partnerships in the general population is essential. The investigation of potential links between participation to cervical screening of deprived women and their choice of vaccinating their daughters, the appraisal of vaccine acceptability through social media and the cost-effectiveness evaluation of the relevance of extending the HPV vaccination program to include males are key elements to improve the focus on targeted populations.

Methods: We developed a modelling platform to study the dynamics of HPV transmission, using data from Social Context of Sexuality, the latest national French sexual behavior study. Using finite mixture models, we identified latent classes of sexual activity to define profiles of partner acquisition with age, likely to have different risks of sexually transmitted infections. Then, we asked women attending the Centre for Preventive Medicine and Health Education of Lille, who had at least a daughter eligible for HPV vaccination, about their attitudes towards cervical screening and HPV vaccination. Next, we explored sentiments about HPV vaccine safety, efficacy and perceptions, spontaneously expressed by web users on the online discussion forum of a French-speaking health information website. Finally, we performed a systematic review of the cost-effectiveness studies about extending HPV vaccination to include males.

Results: Simulations from the modelling platform reproduced HPV infection prevalence observed in France. Nevertheless, results were sensitive to assumptions about sexual behavior, with discrepancies between men and women. Five latent classes of sexual activity were identified in men and in women. The cluster describing the highest level of sexual behavior represents 3.3% in women and 4.8% in men. Besides, daughters' vaccination profile did not differ with their mothers' profile of participation to cervical screening. The main reason for not vaccinating their daughters reported by mothers was lack of information, especially for those non-compliant with cervical screening recommendations. Moreover, negative sentiments, reported by the health website forum, evolved from 28.6% of total opinions in 2006 to 42.2% in 2013. The arguments expressed by "anti-vaccine" postings involved most often vaccine safety and negative vaccine perceptions. Finally, cost-effectiveness analyses show that extending the HPV vaccination program to include males is rarely found to be a cost-effective strategy. Nevertheless, the targeted vaccination of men having sex with men seems to be the best strategy from ethical and cost-effectiveness points of view.

Discussion: The modelling platform of sexual contacts represents the basis of the evaluation of HPV vaccination impact. The surveillance of online forums enables the monitoring of vaccine acceptability and hence the targeting of preventive messages. Improving the HPV vaccine coverage requires offering girls and young women an organized vaccination program. In the lack of a school-based

vaccination program, Centres for Preventive Medicine and Health Education may offer an interesting alternative.

Valorisation scientifique

I- PUBLICATIONS

1- Revue internationale à comité de lecture

Ben Hadj Yahia M.B., Jouin-Bortolotti A., Dervaux B., 2015. Extending the human papillomavirus vaccination programme to include males in high-income countries: a systematic review of the cost-effectiveness studies. *Clinical Drug Investigation*.

II- COMMUNICATIONS EN CONGRÈS

1- Prix

Ben Hadj Yahia M.B., Boëlle P.Y., Dervaux B. 2011. Modélisation de l'histoire naturelle des contacts sexuels pour l'étude de la dynamique de transmission de l'infection par papillomavirus humains (HPV).

II^e Congrès Annuel des Internes en Santé Publique (CAISP) - Paris

Distinction : Prix de la meilleure communication orale (1^{er} prix)

2- Communications orales et actes de congrès

Ben Hadj Yahia M.B., Wathelet M., Irdel F., Bonte D., 2015. Human Papillomavirus preventive strategies in Northern France: is there a double generation burden? *European Journal of Public Health*, 25(S3): ckv175.070.

8th European Public Health Conference - Milan

Ben Hadj Yahia M.B., Jouin-Bortolotti A., Dervaux B., 2014. L'extension aux hommes de la vaccination contre les papillomavirus humains est-elle coût-efficace ? *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 62(S5), p.S180.

VI^e Congrès International d'Epidémiologie, ADELFF-EPITER - Nice

Caron A., Périchon R., Ferreira-Carreira L., Dervaux B., Ben Hadj Yahia M.B., 2014. Acceptabilité de la vaccination contre les papillomavirus : l'apport de l'analyse des forums santé. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 62(S5), p.S205.

VI^e Congrès International d'Epidémiologie, ADELFF-EPITER - Nice

Ben Hadj Yahia M.B., Boëlle P.Y., Dervaux B., 2013. Modélisation de la transmission génitale des papillomavirus humains à partir des données de biographie sexuelle de l'enquête Contexte de la sexualité en France. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 61(S4), p.S251–S252.

Congrès International ADELFF-SFSP "Santé publique et prévention" - Bordeaux

Ben Hadj Yahia M.B., Boëlle P.Y., Dervaux B., 2012. Modélisation de l'histoire naturelle de l'infection génitale par les papillomavirus humains. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 60(S2), p.S79–S80.

V^e Congrès International ADELFF & EPITER - Bruxelles

3- Communications affichées

Ben Hadj Yahia M.B., Jouin-Bortolotti A., Dervaux B., 2015. Systematic Review of the Cost-Effectiveness Studies Assessing Males Vaccination With Human Papillomavirus Vaccines in High-Income Countries.

30th International Papillomavirus Conference - Lisbonne - September 2015.

Plan de la thèse

I- Introduction.....	19
II- État de l’art	23
1- Épidémiologie	23
2- Histoire naturelle	23
3- Pathologies secondaires à l’infection par les HPV	24
3.1- Cancer du col utérin	24
3.2- Cancer anal.....	25
3.3- Cancer de la vulve.....	26
3.4- Cancer du vagin	27
3.5- Cancer du pénis.....	27
3.6- Cancers de la sphère oropharyngée.....	27
3.7- Verrues ano-génitales.....	28
3.8- Papillomatose respiratoire récurrente.....	29
4- Stratégies de prévention des pathologies liées à l’infection par les HPV	30
5- Efficacité et durée de protection des vaccins	30
6- Immunogénicité des vaccins	31
7- Tolérance et sécurité.....	32
8- Recommandations	33
9- Impact en population de la vaccination HPV	34
10- Évaluation du programme vaccinal : une couverture vaccinale faible	37
11- Déterminants socio-économiques du non-recours à la vaccination.....	39
12- Questions en suspens et problématiques inhérentes à la France	40
III- Évaluation de la pertinence médico-économique de l’extension de la vaccination contre les papillomavirus humains aux hommes	43
1- Contexte et motivation de l’étude	43
2- Contribution	45
3- Mise en perspective.....	79
IV- Évaluation de l’impact épidémiologique de la vaccination contre les papillomavirus humains en France - Étude préliminaire par la modélisation de l’histoire naturelle de l’infection par les papillomavirus	85
1- Contexte et motivation de l’étude	85
2- Structure du modèle	91
3- Contribution : Estimation du profil d’acquisition de partenaires sexuels	93

4- Illustration du fonctionnement de la plateforme de transmission des infections par les papillomavirus - Résultats de simulations à partir d'une version précédente du modèle d'acquisition de partenaires	115
5- Mise en perspective.....	123
V- Inégalités de recours aux politiques préventives des pathologies liées à l'infection génitale par les papillomavirus - le rôle potentiel des Centres d'Examens de Santé.....	127
1- Contexte et motivation de l'étude	127
2- Contribution	131
3- Mise en perspective.....	153
VI- Acceptabilité de la vaccination contre les papillomavirus humains - la place des forums de discussion en ligne dans le monitoring des opinions.....	157
1- Contexte et motivation de l'étude	157
2- Contribution	159
3- Mise en perspective.....	179
VII- Synthèse.....	181
VIII- Conclusion.....	185
IX- Références bibliographies.....	187

I- Introduction

L'infection génitale par les papillomavirus humains (HPV) représente l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente à l'échelle mondiale, autant chez les hommes que chez les femmes.¹ La majorité des infections par les HPV sont asymptomatiques et spontanément résolutive en l'espace de 1 à 2 ans.²⁻⁸ La persistance d'une infection par un génotype à haut risque oncogène peut conduire à des lésions précancéreuses au niveau du site de l'infection qui, en l'absence de traitement, sont susceptibles d'évoluer vers la malignité.⁹⁻¹² Historiquement focalisé sur le cancer du col de l'utérus, le poids épidémiologique et économique des pathologies secondaires aux infections par les HPV tend graduellement à se déplacer vers de nouvelles topographies cancéreuses (vagin, vulve, canal anal, pénis, oropharynx, etc.) en plus des pathologies bénignes (verrues ano-génitales et papillomatose respiratoire récurrente).¹³⁻¹⁵ En 2012, les cas incidents de cancers liés aux HPV étaient estimés à plus de 48 000 cas et ceux de verrues génitales à près de 615 000 cas en Europe.¹⁶ En France, les estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer dérivent des registres des cancers du réseau Francim. Elles rapportaient 3 028 nouveaux cas de cancer du col utérins en 2012.¹⁷ Les données issues des registres pour la période 2003-2007, estimaient l'incidence des cancers non-cervicaux (anal, vulvaire, vaginal et pénien) à 380 cas annuels.¹⁸ Les coûts associés à la prise en charge des cancers secondaires aux infections par les HPV chez les hommes et les femmes (y compris les cancers des voies aérodigestives) étaient estimés à 239,7 millions d'euros en France, en 2011.¹⁹

Deux vaccins prophylactiques sont commercialisés dans de nombreux pays pour prévenir les pathologies liées à l'infection par les HPV.²⁰ Initialement destinés aux jeunes filles avant l'initiation sexuelle pour la prévention du cancer du col utérin, ces vaccins ont graduellement vu leurs indications s'étendre à de nouvelles pathologies, et à de nouvelles populations. Le vaccin bivalent, ciblant les génotypes à haut risque oncogènes 16 et 18, a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2007 en Europe puis en 2009 aux États-Unis.^{21,22} Ses indications actuelles concernent la prévention des lésions génitales pré malignes (cervicales, vulvaires ou vaginales) et les cancers cervicaux associés, chez les filles dès l'âge de 9 ans. Le vaccin quadrivalent, ciblant les génotypes 6, 11, 16 et 18, a été homologué pour la première fois en 2006 aux États-Unis puis en Europe.^{23,24} Ses indications actuelles concernent la prévention des lésions génitales pré malignes (cervicales, vulvaires ou vaginales), les lésions anales pré malignes, les cancers cervicaux ou anaux ainsi que les

condylomes ano-génitaux associés aux génotypes vaccinaux, chez les filles et les garçons dès l'âge de 9 ans.²⁵ L'extension de l'AMM européenne des vaccins HPV aux garçons est motivée par les données des essais cliniques ainsi que par des considérations éthiques.^{26,27} En effet, l'évaluation de l'impact du vaccin quadrivalent dans les pays où la couverture vaccinale des filles est élevée (>70%) met en évidence une efficacité vaccinale sur l'incidence de l'infection par les génotypes vaccinaux de HPV, sur les verrues génitales ainsi que sur les lésions pré-néoplasiques du cancer du col utérin.²⁸⁻³⁰ Les données australiennes d'incidence de verrues génitales montrent également l'impact de la vaccination des jeunes filles sur la protection des hommes hétérosexuels par mécanisme d'immunité de groupe.³¹ Par ailleurs, de récentes études ont objectivé le poids grandissant de la maladie portée par les hommes, et notamment homosexuels qui ne bénéficient pas, par ailleurs, de la protection indirecte conférée par la vaccination des femmes.³²

En France, les vaccins bivalent et quadrivalent sont disponibles depuis 2007.³³ Les recommandations du Comité Technique des Vaccinations ont évolué depuis l'introduction de la vaccination pour s'adapter aux connaissances scientifiques.³⁴ Les recommandations initiales, en mars 2007, préconisaient la vaccination des jeunes filles à l'âge de 14 ans, avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection par les HPV, avec la possibilité d'un rattrapage proposé aux jeunes filles de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.³⁵ En septembre 2012, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a révisé l'âge à la vaccination contre le papillomavirus en recommandant que les jeunes filles âgées entre 11 et 14 ans puissent en bénéficier, et que le rattrapage concerne dorénavant les jeunes filles jusqu'à l'âge de 19 ans révolu.³⁶ Depuis février 2014, un schéma vaccinal simplifié en deux doses espacées de 6 mois est proposé pour les deux vaccins.^{37,38}

Malgré ces adaptations, les vaccins contre le papillomavirus ont essuyé de nombreuses critiques. D'abord, leur niveau de protection est mis en cause. Les essais cliniques montrent une efficacité des vaccins dans la prévention des lésions précancéreuses.³⁹⁻⁴¹ Mais certains questionnent la fiabilité de ces critères d'évaluation substitutifs (*surrogate endpoints*) pour l'évaluation de l'impact vaccinal, sachant que plusieurs années sont encore nécessaires pour évaluer les bénéfices à long terme de la vaccination sur la prévention des cancers associés à l'infection par les HPV.^{42,43} La protection à long terme des vaccins est également questionnée puisque le recul sur les durées de protection des vaccins est en moyenne d'une dizaine

d'années.^{44,45} Le déclin de la protection vaccinale va conditionner l'âge à la vaccination ainsi que l'introduction de doses de rappel.⁴⁶

Ensuite, les vaccins ne ciblent que deux génotypes de HPV à haut risque oncogène (16 et 18), même si une protection croisée a été démontrée.⁴⁷ S'ils représentent 70% des causes de cancer du col utérin et 80% de celles de cancer anal, les génotypes vaccinaux ne couvrent pas l'ensemble des génotypes oncogènes.⁴⁸ Ces constats suggèrent le maintien du dépistage du CCU même au sein des pays où la couverture vaccinale est élevée.⁴⁹ Des voix s'élèvent pour souligner que la coexistence de deux programmes de prévention du cancer du col utérin (vaccination HPV et dépistage par FCU) semble manquer de rationalité du point de vue de la santé publique, d'autant plus que le taux de participation au dépistage du CCU en France n'atteint pas la cible fixée (80%), même lorsqu'il est organisé au sein de départements pilotes.⁵⁰ D'autres font remarquer que la vaccination pourrait générer un sentiment excessif de protection aux personnes vaccinées, restreignant ainsi la pratique des frottis et retardant le diagnostic des lésions.⁵¹ D'autres encore font remarquer que les populations n'adhérant ni au dépistage ni à la vaccination se recoupent partiellement, laissant une partie de la population dénuée de toute protection.⁵²

Par ailleurs, les coûts associés à la vaccination HPV sont très élevés, justifiés par leur processus novateur de fabrication selon une méthode de protéines recombinantes basée sur le génie génétique.^{53,54} En l'absence de complémentaire santé, le reste à charge se situe autour de 120€ pour un schéma en trois doses et de 80€ pour un schéma en deux doses.⁵⁵ Malgré une couverture maladie complémentaire largement diffusée en France et un reste à charge bien couvert par les mutuelles ou les assurances complémentaires sans même devoir faire l'avance des frais, une corrélation est souvent retrouvée entre le taux de couverture vaccinale et les déterminants socio-économiques personnels, du foyer ou du territoire de domiciliation.^{56,57} Ces constats sont similaires pour le recours au dépistage et laissent à penser que l'implémentation actuelle du dépistage et de la vaccination tend à aggraver les inégalités sociales et territoriales de santé.⁵⁸

Depuis son introduction en France, la vaccination HPV souffre des taux de couverture très insuffisants et en régression.^{59,60} Cette faible adhésion au programme de prévention ne permet de bénéficier ni de l'efficacité vaccinale constatée dans d'autres pays, ni de l'immunité de groupe attendue.^{61,62} Dans ces conditions, l'impact épidémiologique et économique de la vaccination HPV est questionné. Son évaluation nécessite le recours à la modélisation

mathématique. Les modèles de transmission permettent de simuler les résultats épidémiologiques d'une population virtuelle à risque de maladie, et de les projeter sur un horizon temporel long.⁶³ Dans le cas de l'infection par les papillomavirus, le modèle va permettre de reproduire l'initiation et la progression de l'histoire naturelle de l'infection, et de simuler les effets ainsi que les coûts des interventions préventives (vaccination et dépistage). La fiabilité des résultats dégagés par la modélisation repose sur la qualité des données qui alimentent le modèle, notamment celles relatives aux comportements sexuels (âge au premier rapport et nombre de partenaires) car elles conditionnent les premières étapes de l'histoire naturelle de l'infection par les HPV.⁶⁴⁻⁶⁶

Par ailleurs, l'acceptabilité de la vaccination auprès de la population-cible semble médiocre en France au regard des résultats des études qui lui ont été consacrées et de la faible couverture vaccinale.⁶⁷⁻⁷⁰ Outre les polémiques liées aux incertitudes concernant l'efficacité vaccinale réelle sur les pathologies cancéreuses et la durée de l'immunité, une défiance vis-à-vis des vaccins HPV (et de la vaccination en général), est constatée et se manifeste à travers les controverses médiatisées sur leur sécurité, malgré des données de pharmacovigilance ne permettant pas de les incriminer dans la survenue des événements indésirables graves suspectés de leur être attribués.⁷¹ De plus, les campagnes publicitaires menées par les industriels du vaccin auprès du grand public pour la promotion des vaccins HPV sous la forme de messages télévisuels ou radiodiffusés entre 2006 et 2008 ont créé un climat de méfiance et ont suscité encore plus de réticence vis-à-vis de ces vaccins.⁷²

Au vu de ces constats, le choix de la population cible est discuté ainsi que les moyens déployés pour son adhésion aux recommandations vaccinales. Cette thèse propose des données et des outils originaux pour l'évaluation et l'optimisation de l'impact de la vaccination HPV en France. Pour les aspects quantitatifs, une modélisation de la transmission de l'infection à HPV appuyée sur des données détaillées décrivant les partenariats sexuels dans la population générale est nécessaire. L'exploration du lien potentiel entre la participation au dépistage du CCU des femmes précaires et leur choix d'administrer le vaccin HPV à leurs filles, l'appréciation de l'acceptabilité de la vaccination à partir des réseaux sociaux, et l'évaluation médico-économique de la pertinence de l'extension de la vaccination aux hommes, sont déterminants pour parfaire le ciblage des populations à atteindre.

II- État de l'art

1- Épidémiologie

La grande majorité des individus sexuellement actifs sont susceptibles d'être exposés aux HPV au moins une fois durant leur vie, souvent à un âge jeune, peu après le début de leur activité sexuelle.⁷³ Le caractère ubiquitaire des HPV rend l'infection génitale quasi-systématique.⁷⁴ Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2003, plus de 630 millions d'hommes et de femmes étaient infectés par les HPV de par le monde, soit une personne sur dix.⁷⁵ La prévalence de l'infection génitale par les HPV en population féminine à col sain se situe autour de 10% au niveau mondial et autour de 6,6% en Europe.⁷⁶ Le génotype le plus prévalent est le HPV-16 avec des disparités géographiques allant de 4% en Amérique centrale à 2,3% en Europe.⁷⁷ L'infection simultanée ou séquentielle par plusieurs génotypes d'HPV n'est pas rare puisque les co-infections sont présentes dans 20 à 30 % des cas au sein de la population féminine générale.⁷⁸ Chez les hommes, la prévalence de l'infection par les HPV se situe entre 3,5 et 45% en fonction du site de prélèvement, de la technique de prélèvement, de l'orientation sexuelle et des disparités géographiques.⁷⁹ Le génotype oncogène 16 est également le plus prévalent au sein de la population masculine, et les co-infections seraient présentes dans 51 % des cas.⁸⁰ Si l'ensemble des études épidémiologiques s'accorde à décrire un pic de prévalence chez les femmes jeunes avec une décroissance avec l'âge, témoin de l'immunité adaptative, cette situation n'est pas retrouvée chez les hommes qui semblent conserver une prévalence constante quel que soit l'âge.^{80,81}

2- Histoire naturelle

Le mode de contamination par les HPV est classiquement sexuel, initialement décrit à travers la propagation des verrues ano-génitales entre partenaires, ensuite validé par les études de concordance des génotypes de HPV entre partenaires sexuels.⁸²⁻⁸⁴ L'exposition aux virus engendre dans plus de 90% des cas une infection asymptomatique et transitoire. L'infection va déclencher un processus physiopathologique complexe lié aux caractéristiques du virus⁸⁵. Pour répondre à cette agression, l'immunité naturelle va activer la production d'anticorps sériques qui vont transsuder à travers les muqueuses génitales pour neutraliser le virus dès la première exposition.⁸⁶ Ces anticorps vont assurer une clairance virologique chez les femmes immunocompétentes dans près de 90% des cas.^{2,3,9} Le délai de cette clairance naturelle dépend des caractéristiques intrinsèques du virus (génotype, charge virale, etc.) ainsi que de

celles de l'hôte (déficit immunitaire, tabagisme, contraception œstroprogestative, etc.).⁴ Chez les femmes le délai médian de clairance virale varie de 5 à 6 mois pour les HPV à bas risque oncogène, et de 8 à 14 mois pour les HPV à haut risque oncogène.^{2,4,5} Chez les hommes, la clairance naturelle dépend du site anatomique concerné par l'infection et de l'orientation sexuelle.^{87,88,32} Elle est estimée autour de 70% à 24 mois avec un délai médian de clairance virologique de 8 mois.⁶ Lorsque l'étape de clairance ne survient pas ou que le virus reste latent au sein des cellules, on parle de persistance virale.⁸⁹ Environ 5 à 10% des adultes infectés seront porteuses d'une infection persistante.^{6,32,90,91} Ces infections persistantes peuvent évoluer vers des lésions squameuses intraépithéliales prémalignes qui, sans traitement, peuvent évoluer vers la néoplasie.

3- Pathologies secondaires à l'infection par les HPV

Les pathologies bénignes secondaires à l'infection par les papillomavirus regroupent les verrues ano-génitales et la papillomatose respiratoire récurrente.¹⁵ Elles surviennent au décours d'une infection par des papillomavirus de faible risque oncogène, notamment les génotypes 6 et 11.^{13,92} L'infection par les papillomavirus à haut risque oncogène est reconnue comme un facteur majeur de survenue de cancers liés aux HPV. Elle implique surtout les génotypes 16 et 18, même si la contribution d'autres génotypes (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59) a été démontrée.⁴⁸ Différentes topographies présentent des cancers pour lesquels l'Agence Internationale pour la Recherche contre le Cancer (IARC) a présenté de solides preuves de présomption de causalité avec une infection préalable par un génotype de HPV oncogène : le cancer du col utérin, le cancer pénien, le cancer vulvaire, le cancer vaginal, le cancer anal et les cancers de l'oropharynx y compris ceux de la langue et des amygdales.⁹³

3.1- Cancer du col utérin

Intrinsèquement lié à l'infection génitale par les papillomavirus humains à haut risque oncogène, le cancer du col de l'utérus constitue le stade ultime d'évolution des lésions néoplasiques de l'épithélium génital, secondaires à la persistance de l'infection par les HPV.¹² Les HPV-16 et -18 sont les deux principaux génotypes associés aux néoplasies du col utérin, puisqu'ils sont retrouvés dans 67 à 70,8 % des cancers invasifs, en fonction des continents et de l'histologie des lésions.⁹⁴ En Europe, ces deux génotypes sont estimés responsables d'environ 75 % des cancers du col de l'utérus, 57 % des lésions de haut grade et 24 % des lésions de bas grade.^{95,96} Les types histologiques les plus fréquemment retrouvés correspondent aux carcinomes épidermoïdes suivis par les adénocarcinomes. Le HPV-16 est

le type viral le plus prévalent au sein des cancers épidermoïdes, suivi immédiatement par le HPV-18.⁹⁷ Ce classement s'inverse pour les adénocarcinomes.⁹⁸ À l'échelle mondiale, le cancer du col utérin occupe le quatrième rang des cancers féminins en termes d'incidence avec 527 624 nouveaux cas et 265 653 décès annuels estimés pour l'année 2012.⁹⁹ En Europe de l'Ouest, le cancer du col utérin représente le 14^e cancer le plus fréquent au sein de la population féminine avec 9 824 nouveaux cas estimés en 2012 pour un taux d'incidence brut annuel de 10,2 pour 100 000 femmes. Le cancer du col utérin demeure un enjeu dans les pays à revenus élevés, de par son pronostic puisque la survie relative à 5 ans dépasse rarement les 70 %.¹⁰⁰ En France métropolitaine, les estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en 2012 rapportent que 3 028 nouveaux cas de cancers du col de l'utérus seraient diagnostiqués, ainsi que 1 102 décès par cancer du col portant le taux d'incidence (standardisé monde) à 6,7 pour 100 000 femmes et le taux de mortalité (standardisé monde) à 1,8 pour 100 000 femmes.¹⁷

3.2- Cancer anal

Le cancer anal désigne tout cancer situé dans le canal anal ou au niveau de la marge anale. Il s'agit d'une pathologie rare dont l'incidence mondiale se situe en moyenne autour de 1 cas pour 100 000 (soit 27 000 nouveaux cas annuels) bien qu'elle ait considérablement augmenté au cours des 20 dernières années, dans les pays développés.¹⁰¹ En France, les données des registres rapportent 675 cas de cancer anal entre 2003 et 2007.¹⁸ Les femmes présentent des incidences du cancer anal plus élevées que les hommes hétérosexuels. Les incidences les plus élevées sont constatées chez les homosexuels masculins, les femmes présentant un antécédent de cancer du col utérin ou de la vulve, ainsi que les personnes immunodéprimées dont celles infectées par le VIH et celles transplantées. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome épidermoïde. Plus rarement, on observe des adénocarcinomes, des carcinomes basocellulaires ou encore colloïdes. Bien que l'histoire naturelle du cancer anal soit encore mal connue, il est admis que l'infection par les HPV est nécessaire au développement des néoplasies anales intraépithéliales (AIN) qui, sans traitement, évoluent vers le cancer anal.⁸⁷ L'infection par les HPV oncogènes est associée avec la survenue des cancers de l'anus dans 88 % des cas.^{15,101-103} Le HPV-16 est le génotype le plus prévalent au sein des lésions, présent dans 73 % des cas, suivi par le HPV-18, retrouvé dans seulement 5 % des cas. Les HPV sont également présents dans la majorité des néoplasies anales intraépithéliales avec 91,5 % dans les AIN1 et 93,9 % dans les AIN2/3.¹⁰³

Par ailleurs, la prévalence de l'infection par les HPV à haut risque oncogène au niveau anal varie entre 4 % et 86 % chez les femmes séronégatives pour le VIH et entre 16 % et 86 % chez les femmes séropositives.¹⁰⁴ La prévalence des HPV à haut risque oncogène au niveau anal chez les femmes séronégatives pour le VIH varie entre 5 % et 22 % pour celles ne présentant pas de pathologie secondaire à l'infection par les HPV, et entre 23 % et 86 % chez celles présentant une pathologie vulvaire, vaginale ou cervicale secondaire à l'infection par les HPV.¹⁰⁴ La prévalence de l'infection anale par les HPV est peu étudiée chez les hommes hétérosexuels. Elle est estimée à 24,8 % par une étude réalisée aux USA en 2008, avec 33,3 % des infections dues à des HPV oncogènes.¹⁰⁵ La population des homosexuels masculins est particulièrement à risque d'infection (22% à 79%) surtout parmi ceux infectés par le VIH (94 %).^{87,106}

Une prévention secondaire du cancer anal existe avec le dépistage des lésions anales par frottis. Néanmoins, il n'existe pas de recommandations pour le dépistage du cancer anal ni de consensus pour le traitement des lésions précancéreuses. La sensibilité du frottis anal est modérée, très variable selon les études.¹⁰⁷ Sa spécificité pour la détection des lésions précancéreuses est très faible.¹⁰⁸ Même dans le cadre d'un dépistage organisé, le frottis anal ne montre pas de diminution de l'incidence du cancer anal.¹⁰⁹

3.3- Cancer de la vulve

Le cancer de la vulve est une pathologie rare qui représente 4 % des cancers gynécologiques et se place en 4^e position après les cancers du col de l'utérus, du corps utérin et de l'ovaire.¹¹⁰ Son incidence est estimée à 27 000 nouveaux cas en 2008.¹⁰¹ Près de 60 % des cas de cancer vulvaire surviennent dans les pays développés.¹⁸ On distingue deux types histologiques correspondant à des fréquences et des facteurs de risque différents. Les cancers épidermoïdes sont observés dans la majorité des cas (60 % à 90 %).¹¹¹ Ils concernent la femme ménopausée et impliquent plus rarement les HPV (6 %). Les lésions se développent à partir de dermatoses vulvaires chroniques (lichens scléreux ou hyperplasies squameuses) et évoluent vers des néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN). Les HPV sont souvent retrouvés dans les VIN de haut grade (85,3 %) surtout le HPV-16 suivi du HPV 33.¹⁰³ Les autres types histologiques (carcinomes verruqueux, cancer basocellulaire, etc.) touchent préférentiellement les femmes jeunes. Ils sont très souvent associés à l'infection par les HPV (75-100 %) et présentent des facteurs de risque similaires à ceux du cancer du col utérin.¹⁰³ La part attribuable aux HPV dans la survenue des cancers de la vulve de par le monde est de 43 %.¹⁰¹

3.4- Cancer du vagin

Le cancer du vagin est une pathologie rare qui représente 2 % des cancers gynécologiques avec un nombre estimé de 13 000 nouveaux cas en 2008.¹⁰¹ Contrairement au cancer vulvaire, la majorité des cas de cancer vaginal surviennent dans les pays en développement.¹⁸ Le type histologique le plus fréquent (90 %) est le carcinome épidermoïde généralement attribué à l'infection par les HPV, suivi de l'adénocarcinome à cellules claires puis du mélanome. Le cancer invasif du vagin concerne essentiellement les femmes âgées de 65 ans et plus et le diagnostic est rare avant l'âge de 45 ans.¹¹² Les femmes atteintes de cancer du vagin présentent plus souvent des antécédents de cancers ano-génitaux, notamment du col utérin et ces cancers sont fréquemment diagnostiqués simultanément. Les facteurs de risque du cancer vaginal sont similaires à ceux du cancer du col utérin et l'infection par les HPV (notamment 16) est retrouvée dans 70 % des carcinomes vaginaux invasifs du vagin et 91 % des néoplasies intraépithéliales vaginales de haut grade (VaIN2/3).^{101,103}

3.5- Cancer du pénis

Le cancer du pénis est une maladie rare qui touche les hommes âgés entre 50 et 70 ans. Les estimations mondiales rapportent 22 000 cas annuels de cancer pénien avec des taux d'incidence fortement corrélés à ceux du cancer du col utérin.¹⁰¹ Les incidences les plus élevées sont retrouvées dans les pays en développement où le cancer pénien représente jusqu'à 10 % des cancers masculins dans certaines contrées d'Afrique, d'Amérique du Sud ou d'Asie.¹⁸ Les cancers péniens sont principalement des carcinomes épidermoïdes (95 %) dont les sous-types histologiques les plus fréquents sont le carcinome différencié kératinisant infiltrant (49 %), le carcinome mixte condylomateux-basaloïde (17 %), le carcinome verruqueux (8 %), le carcinome condylomateux (6 %) et le carcinome basaloïde (4 %).¹⁸

De l'ADN de papillomavirus est retrouvé dans 60 à 100 % des néoplasies intraépithéliales péniennes (PeIN) ainsi que dans près de 50 % des cancers péniens, plus communément dans les carcinomes basaloïdes et condylomateux.¹⁰¹ Le HPV 16 est le génotype le plus fréquemment retrouvé au sein des tumeurs péniennes, suivi des HPV 18, 6 et 11.¹¹³

3.6- Cancers de la sphère oropharyngée

La majorité des cancers des voies aérodigestives supérieures sont classiquement associés à la consommation excessive du tabac et de l'alcool. Néanmoins, les tendances à la hausse de l'incidence des cancers dans certains sites oropharyngés suggèrent la participation d'autres facteurs étiologiques dont l'infection par les papillomavirus à haut risque oncogène.¹¹⁴

Néanmoins, la simple présence d'ADN de papillomavirus dans la cavité buccale, la sphère oropharyngée ou le larynx ne suffit pas à impliquer l'infection par les HPV dans la genèse des lésions néoplasiques au sein de ces topographies. À ce jour, seule l'infection par le HPV 16 remplit l'ensemble des critères de causalité dans la survenue des cancers de la sphère oropharyngée (dont l'amygdale, la base de la langue et d'autres topographies oropharyngées).^{111,115}

Les estimations mondiales retrouvent que des cancers de la cavité buccale, de la lèvre et des glandes salivaires représentent 2,6 % des cancers chez l'homme et 1,5 % chez la femme, ceux du pharynx représentent 1,6 % des cancers chez l'homme et 0,5 % chez la femme.⁹⁹ En France, les registres du cancer rapportent plus de 11 000 nouveaux cas de cancers de la région lèvre-bouche-pharynx, estimés en 2012.¹⁷ Par leur fréquence, ils se situent au 5^e rang des cancers chez l'homme et au 10^e rang chez la femme. Les taux d'incidence standardisés (sur la structure d'âge de la population mondiale) sont de 16,1 pour 100 000 chez l'homme et de 5,6 pour 100 000 chez la femme, soit un sex-ratio H/F de 2,9. Néanmoins ces estimations ne distinguent pas les cancers HPV-induits de ceux induits par la consommation d'alcool et de tabac.

3.7- Verrues ano-génitales

Les verrues ano-génitales correspondent à des lésions en relief, papillomateuses avec hyperacanthose et koilocytose.¹¹⁶ Chez les femmes, les lésions siègent préférentiellement au niveau de la vulve et du périnée, plus rarement au niveau de l'anus, du vagin, du col. Chez les hommes, elles se développent plutôt sur la verge, les testicules et plus rarement l'anus. Les manifestations cliniques peuvent associer aux lésions un prurit, une leucorrhée ou encore des saignements.¹¹⁷ On distingue quatre types de verrues ano-génitales : les condylomes acuminés, les lésions planes et maculaires, les lésions papulaires ainsi que les lésions kératosiques.¹¹⁸ Les deux premiers types concernent essentiellement les muqueuses alors que les deux suivants siègent au niveau des tissus kératinisés. Si les verrues ano-génitales sont communément appelées condylomes acuminés, il n'en demeure pas moins que les condylomes en soient un sous-type.¹¹⁹ Les verrues ano-génitales touchent autant la population féminine que masculine, avec une prévalence comprise entre 0,13% et 0,16% chez les femmes et entre 0,15% et 0,20% chez les hommes.¹²⁰ En population générale, l'incidence annuelle totale des verrues ano-génitales (comprenant les nouveaux cas et les récurrences) présente des variations géographiques. Tous sexes confondus, elle est comprise entre 160 et

289 pour 100 000 avec une médiane à 194,5 pour 100 000. L'incidence est plus élevée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) pouvant atteindre 10 fois celle des hétérosexuels. Calquée sur la distribution de l'infection génitale par les HPV, l'incidence des verrues ano-génitales présente un pic aux âges jeunes. Ce pic se situe dans le groupe d'âges 25-29 ans chez les hommes. Il est plus tardif que chez les femmes (20-24 ans). En France, l'incidence annuelle des condylomes a été estimée à 434 pour 100 000 ($IC_{95\%} = [372 ; 494]$) chez les femmes âgées de 15 à 26 ans, correspondant à 20 261 nouveaux cas par an. Cette incidence est de 528 pour 100 000 ($IC_{95\%} = [487 ; 568]$) chez les hommes âgés de 20 à 30 ans, correspondant à 23 027 nouveaux cas annuels.¹²¹ Les HPV-6 et HPV-11 sont en cause dans plus de 90 % des condylomes acuminés.^{92,122} Les verrues ano-génitales sont fortement contagieuses puisque 65% des individus ayant un partenaire contaminé contractent la maladie.¹³ De récentes études prospectives montrent que le temps médian entre l'infection par les HPV et le développement de verrues ano-génitales est de 5 à 6 mois chez les femmes et de 11 à 12 mois chez les hommes.^{92,123,124} Les verrues génitales n'évoluent pas vers des lésions néoplasiques mais ont un caractère récidivant dans 30 % des cas.⁷⁴ Malgré le caractère bénin de ces lésions, le fardeau de la maladie est important dû à l'importante répercussion sur la vie psycho-affective de l'individu ainsi que sur sa qualité de vie.^{125,126}

3.8- Papillomatose respiratoire récurrente

La papillomatose respiratoire récurrente est une tumeur bénigne du larynx et de la trachée caractérisée par de multiples papillomes récidivants.¹³ Malgré leur histologie bénigne, les lésions associées à cette pathologie peuvent engager le pronostic vital par leur potentiel obstructif et dégénératif. Leur caractère récidivant force à réitérer les traitements pouvant provoquer des séquelles invalidantes. Néanmoins, cette maladie reste rare, même si son incidence est très variable selon les études. Chez l'enfant, elle varie entre 0,3 et 4,3 pour 100 000 personnes-années avec un pic entre 2 et 4 ans.^{115,127,128} Chez l'adulte, l'incidence varie entre 1,8 et 7,0 pour 100 000 personnes-années avec un premier pic entre 20 et 30 ans.^{115,127-129} Elle est secondaire à une infection du tractus respiratoire par les HPV à faible risque oncogène (essentiellement HPV-6 et HPV-11), et beaucoup plus rarement (< 5 %) par des HPV à haut risque oncogène (HPV 16, 18, 31 ou encore 33).^{115,130-132} L'identification des génotypes de HPV associés aux lésions est importante car elle conditionne l'évolution de la maladie. Le potentiel dégénératif des lésions est essentiellement dû à l'infection par les HPV 11. Il est estimé entre 1 et 2%.^{115,133,134}

4- Stratégies de prévention des pathologies liées à l'infection par les HPV

Un programme de prévention secondaire basé sur le dépistage individuel des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus a été mis en place en France depuis les années 1960.¹³⁵ Le test de référence repose sur un examen cytologique : le frottis cervico-utérin.¹³⁶ Il est recommandé pour les femmes entre l'âge de 25 et 65 ans avec un rythme triennal après deux frottis annuels normaux.¹³⁷ Le dépistage individuel associé à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique ont permis une baisse du taux d'incidence du cancer du col ainsi que la mortalité qui lui est attribuable ces trente dernières années.^{138,139} Malgré le recul de l'incidence et de la mortalité du cancer du col utérin, certaines limites sont à noter. Le caractère spontané du dépistage par frottis cervico-utérin maintient le taux de participation à un niveau sous-optimal.¹⁴⁰ Par ailleurs, malgré une excellente spécificité, sa sensibilité se révèle médiocre, nécessitant la répétition des examens.⁷⁴ La cytologie seule ne permet pas de détecter de façon satisfaisante les patientes à risque de développer un cancer du col.¹³⁷ Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation du test HPV en cas de cytologie indéterminée ou ASC-US car son association au frottis cervico-utérin permet un meilleur monitoring des femmes concernées et une détection plus précoce des lésions.¹⁴¹ Cependant, cette stratégie se révèle onéreuse ce qui limite sa mise en place.¹⁴²

Depuis 2007, deux vaccins prophylactiques contre les infections par les papillomavirus sont disponibles et recommandés en France.³⁵ Le vaccin bivalent, Cervarix[®], protège de l'infection par les génotypes oncogènes 16 et 18 (impliqués à différents degrés dans la genèse des cancers du col utérin, de l'anus, du vagin, de la vulve, etc.).^{38,101} Le vaccin quadrivalent, Gardasil[®], protège de l'infection par les génotypes 16 et 18 ainsi que par les génotypes non oncogènes 6 et 11 (responsables des verrues ano-génitales).³⁷ Les deux vaccins ont démontré leur efficacité dans les essais cliniques dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus ainsi que des verrues génitales, permettant ainsi la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché pour ces indications.^{40,41}

5- Efficacité et durée de protection des vaccins

Actuellement, aucune preuve scientifique ne permet de valider l'action anticancéreuse des vaccins prophylactiques anti-HPV ⁴². Le recul maximal dont nous disposons est dérivé des données de suivi des essais cliniques pour Gardasil[®] et Cervarix[®] avec respectivement 9,4 ans et 6,8 ans.⁴⁵ Ce recul n'est pas suffisant pour évaluer les bénéfices à long terme de la vaccination dans la prévention des cancers secondaires à l'infection par les HPV car

l'apparition de ces derniers survient des décennies suite à la persistance d'une infection par les HPV à haut risque oncogène.⁹⁰ Pour des considérations éthiques, le choix retenu par la communauté scientifique est de juger du caractère préventif du vaccin sur des critères de jugement intermédiaires (*surrogate endpoints*), tels que la persistance virale de l'infection par les HPV vaccinaux ou la progression vers des lésions précancéreuses, précédant chronologiquement les cancers invasifs.¹⁴³

Les vaccins prophylactiques ont démontré une efficacité sur la prévention des infections persistantes (95%) et des dysplasies cervicales (100%), significatives par rapport au placebo, chez les femmes naïves du virus.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ De plus, le vaccin quadrivalent présente une efficacité préventive significative sur les verrues génitales (99%)¹⁴⁷. Par ailleurs, les essais cliniques menés chez les hommes âgés de 16 à 26 ans ont démontré une excellente efficacité vaccinale sur les infections persistantes par les HPV-16/18, sur les verrues génitales ainsi que sur les lésions pré-néoplasiques du canal anal.^{40,41,148,149} Cependant, ces données sont à analyser avec précaution car plus de 90% de ces infections génitales à HPV vont connaître une clairance spontanée dans un délai maximal de deux ans suivant la contamination. De plus, les lésions pré-néoplasiques précurseurs du cancer ont la possibilité de régresser spontanément.

6- Immunogénicité des vaccins

La compréhension des données d'immunogénicité des vaccins HPV nécessite de considérer différents points. D'abord, les adjuvants présents dans les deux vaccins (bivalent et quadrivalent) sont différents (hydroxyde d'aluminium et AS04, respectivement) ce qui rend la comparabilité des effets d'immunogénicité difficile. De plus, les méthodes utilisées pour l'évaluation de l'immunogénicité des deux vaccins sont très différentes dans l'ensemble des études disponibles. Enfin, aucun *seuil protecteur* contre l'infection génitale par les HPV n'est défini au vu de l'excellente efficacité vaccinale sur les lésions chez les individus vaccinés.⁴⁵

L'efficacité immunologique des vaccins prophylactiques utilisant la technologie des VLP est essentiellement jugée sur la présence d'anticorps neutralisants circulants.¹⁵⁰ Avec un recul de dix ans, les vaccins prophylactiques semblent induire une immunité humorale stable et durable.¹⁵¹ Les données d'immunogénicité disponibles pour les femmes âgées de 9 à 55 ans montrent qu'un mois après l'administration de la troisième dose du vaccin, quasiment toutes les participantes (> 99 %) avaient des anticorps dirigés contre les génotypes de HPV contenus dans les vaccins.¹⁵² Les titres d'anticorps (titres moyens géométriques) suite à la vaccination étaient 10 à 1000 fois plus élevés que les titres observés après une infection naturelle.¹⁵³ Un

pic des titres d'anticorps est observé un mois après la dernière dose, suivi d'une baisse marquée jusqu'au 24^e mois avec une stabilisation pour une période d'au moins cinq ans.¹⁵⁴ Le plateau atteint 64 mois après la vaccination est plus élevé que les titres observés chez les femmes ayant développé une immunité naturelle, même si des différences importantes sont observées dans la dynamique des anticorps dirigés contre les différents génotypes de virus inclus dans les vaccins. Plusieurs études confirment le maintien du titre d'anticorps neutralisants avec un recul entre 4 et 9,4 ans pour le vaccin bivalent,^{45,155,156} et entre 5 et 8 ans pour le vaccin quadrivalent.^{45,153,157}

En plus de l'immunité humorale, une immunité cellulaire semble associée à la clairance virologique et à la régression des lésions et fait intervenir les lymphocytes T CD4⁺ et les lymphocytes B mémoire.^{158,159} Par ailleurs, des études récentes ont démontré la durabilité de la réponse immunitaire avec un schéma vaccinal simplifié à deux doses.¹⁶⁰⁻¹⁶² Concernant les hommes, les données seules disponibles sont celles de Petäjä *et al.* qui offrent un recul de 7 mois seulement pour le vaccin bivalent.¹⁶³

7- Tolérance et sécurité

Entre juin 2006 et décembre 2010, près de 74 millions de doses ont été délivrées dans le monde dont quatre millions en France¹⁵¹. La tolérance des vaccins anti-HPV à court et moyen termes semble satisfaisante. Si les effets indésirables sont fréquents au site d'injection et peuvent s'accompagner d'effets systémiques transitoires, ils sont le plus souvent connus et bénins, et n'ont quasiment aucune influence sur le déroulement du protocole vaccinal. En complément du plan de gestion des risques européen, la commercialisation des vaccins anti-HPV en France s'est accompagnée de mesures de surveillance et de minimisation des risques. Les notifications des effets indésirables des deux vaccins disponibles ont été présentées à la Commission nationale de pharmacovigilance le 22 novembre 2011. Sur plus de quatre millions de doses délivrées pour la vaccination prophylactique de 1,5 millions de jeunes filles, 1700 notifications ont été rapportées dont 82 % concernant des effets indésirables bénins et transitoires¹⁶⁴. L'éventualité d'une majoration du risque de survenue de maladies auto-immunes après vaccination anti-HPV a été écartée grâce à deux études épidémiologiques (l'une de cohorte¹⁶⁵, l'autre cas-témoins) réalisées en France dont les résultats préliminaires concordent et ne montrent pas d'augmentation de cas d'affections auto-immunes chez les jeunes filles vaccinées comparativement à celles qui n'ont pas bénéficié de la vaccination. Des données récemment publiées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des

produits de santé (ANSM) montrent à partir de l'étude d'une cohorte de plus de 2 millions de jeunes filles affiliées au régime général de l'assurance maladie, âgées de 13 à 16 ans, suivies de 2008 à 2013, l'absence d'augmentation globale du risque de survenue de maladies auto-immunes chez celles ayant reçu au moins une dose de vaccin anti-HPV comparativement aux non vaccinées.⁷¹

8- Recommandations

La vaccination prophylactique n'est pas efficace chez les femmes déjà porteuses de HPV, avec ou sans lésions du col utérin. La protection des jeunes filles doit donc survenir avant l'exposition au virus. Le caractère sexuellement transmissible de l'infection impose le calendrier de la vaccination qui doit précéder le début des premiers rapports sexuels. En France, les données relatives aux comportements sexuels rapportent que moins de 5 % des filles déclarent avoir initié leur vie sexuelle avant 14 ans. Par conséquent, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a recommandé, en 2007, la vaccination chez les adolescentes âgées de 14 ans et en rattrapage de 15 à 23 ans dans l'année suivant le début des rapports sexuels ¹⁶⁶. Cet « avis princeps » concernait le vaccin Gardasil® ciblant les quatre HPV 6, 11, 16, 18, qui était alors le seul disponible sur le marché. La recommandation était assortie d'un véritable programme de santé publique associant des aspects épidémiologiques cliniques et virologiques, une démarche de formation du corps médical, d'information et de communication autour du HPV destinée au grand public, ainsi que la promotion de l'usage du préservatif dans la lutte contre toutes les IST ⁷⁴. L'accent y était particulièrement mis sur la nécessité de mettre en place le dépistage organisé des lésions précancéreuses et cancéreuses du col par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire, car la vaccination ne peut s'y substituer ¹⁶⁷. Depuis l'avis princeps, près de 10 révisions ont été proposées réaffirmant les recommandations précédentes en y intégrant le vaccin bivalent ³⁴. Le dernier avis du Haut Conseil de la Santé Publique datant du 21 octobre 2011 insiste sur la nécessité d'améliorer la couverture vaccinale grâce à un meilleur accès à la vaccination et à l'optimisation de son organisation ¹⁶⁸. Cet avis était motivé par l'immunité de groupe procurée par une couverture vaccinale élevée par Gardasil® (autour de 80%) permettant une baisse significative des lésions précancéreuses de haut grade et des condylomes chez les jeunes filles ainsi que les hommes hétérosexuels (non vaccinés) par protection croisée ^{169,170}.

9- Impact en population de la vaccination HPV

Si les deux vaccins ont démontré leur efficacité dans les essais cliniques, le suivi de l'impact épidémiologique de la vaccination et l'estimation de son efficacité en conditions réelles d'utilisation sont indispensables au maintien du programme de prévention.⁴¹ Du fait de la durée prolongée de l'histoire naturelle des cancers secondaires à l'infection persistante par les papillomavirus oncogènes, l'impact de la vaccination anti-HPV sur l'incidence de ces cancers ne peut se mesurer que plusieurs décennies après l'introduction des vaccins.¹⁷¹ Des marqueurs plus précoces (prévalence de l'infection par les HPV ciblés par la vaccination, incidence des condylomes ano-génitaux, prévalence des lésions précancéreuses, etc.) sont souvent utilisés dans les études post-AMM afin d'évaluer l'impact et l'efficacité vaccinale à court et moyen termes.³⁹ Outre les bénéfices directs de la vaccination sur les populations ciblées, cette approche permet d'évaluer l'immunité de groupe introduite par la vaccination.¹⁷²

Les principales études d'impact de la vaccination sur la prévalence des infections par les génotypes de HPV ciblés par les vaccins comparent les prévalences avant et après l'introduction de la vaccination.¹⁷³ Les virus sont identifiés grâce à des PCRs spécifiques sur des prélèvements concernant différents site anatomiques (cervicaux, vulvaires, vaginaux, etc.). En Australie, quatre ans après l'introduction du vaccin quadrivalent ciblant les HPV-6/11/16/18, la prévalence des HPV vaccinaux a diminué de 28,7% à 6,7% chez les jeunes femmes âgées de 18-24 ans consultant en centre de planning familial.²⁸ L'efficacité vaccinale contre l'infection par les HPV vaccinaux a été estimée à 73% (48%-86%) pour une couverture vaccinale à peine supérieure à 30% chez les 18-26 ans ciblées par le rattrapage communautaire entre 2007 et 2009 (et supérieure à 70% chez les 12-13 ans, avec une vaccination implémentée en milieu scolaire).²⁸ Des résultats similaires sont retrouvés aux États-Unis avec une diminution de la prévalence des HPV-6/11/16/18 de 56% (passage de 11,5% à 5,1%) au cours des quatre années suivant l'introduction de la vaccination, parmi les jeunes filles de 14-19 ans, sans diminution retrouvée dans les autres groupes d'âge. L'efficacité vaccinale a été estimée à 82% (53%-93%) pour une couverture vaccinale de 32% observée chez les jeunes filles de 13-17 ans en 2010.¹⁷⁴ Au Royaume-Uni qui a fait le choix d'introduire en 2008 le vaccin bivalent ciblant les HPV-16/18, la prévalence des HPV vaccinaux a diminué de 19,1% en 2008 à 6,5% en période post-vaccinale (2010-2012) chez les jeunes filles âgées de 16-18 ans. L'efficacité vaccinale a été estimée à 70% (50%-80%) pour une couverture vaccinale variant entre 39% et 80% selon les âges.¹⁷⁴

Avec un taux de couverture vaccinal dépassant les 70%, l'Australie a permis très tôt de fournir des données décrivant l'impact de la vaccination anti-HPV sur les condylomes. Rapidement après l'introduction du vaccin quadrivalent, une diminution significative de l'incidence des condylomes a été rapportée chez les jeunes femmes de moins de 28 ans consultant dans un centre de santé sexuelle à Melbourne ; la proportion de nouveaux cas passant de 12,7% en période pré-vaccinale (2004-2007) à 6,6% en 2008.¹⁷⁵ L'analyse des données nationales de surveillance australiennes, portant sur 85 770 patients, montrent une baisse significative de la proportion de condylomes parmi les femmes ciblées par la vaccination. La proportion de condylomes diagnostiqués a diminué de 92,6% chez les moins de 21 ans (11,5% en 2007 à 0,85% en 2011) et de 72,6% chez les 21-30 ans (11,3% à 3,1%).²⁹ Même dans un contexte de couverture vaccinale plus modeste, un impact de la vaccination anti-HPV sur les condylomes a été retrouvé. En Suède, où la couverture vaccinale (pour au moins une dose) était estimée en 2011 à 25% chez les jeunes filles âgées de 13-20 ans, une baisse supérieure à 25% de l'incidence des condylomes a été mise en évidence chez les jeunes filles de 17-18 ans.¹⁷⁶ L'efficacité vaccinale sur les condylomes pour un schéma complet (trois doses du vaccin quadrivalent) a été estimée à 93% (73%-98%) pour les jeunes filles ayant initié la vaccination avant l'âge de 14 ans.¹⁷⁷ Aux États-Unis, une baisse de 35% de la proportion de diagnostics de condylomes a été retrouvée, entre 2007 et 2010, chez les jeunes filles âgées de moins de 21 ans à travers une étude écologique impliquant les données d'un centre de planning familial et de dépistage.¹⁷⁸

L'analyse de l'impact de la vaccination HPV sur les lésions précancéreuses du col utérin nécessite la prise en compte des disparités qui existent entre les différents pays dans l'implémentation du dépistage du cancer du col utérin, d'une part et, dans la fraction attribuable aux HPV vaccinaux dans la survenue des lésions précancéreuses, d'autre part. Pour mémoire, les données françaises estiment que les HPV-16/18 sont détectés dans 47% des lésions de haut grade retrouvées chez les femmes participant au dépistage organisé du cancer du col utérin dans les départements pilotes.¹⁷⁹

Trois études ont évalué l'impact de la vaccination HPV sur les lésions précancéreuses, en Australie, où le dépistage du cancer du col utérin est recommandé pour les femmes à partir de 18-20 ans ou au décours de l'initiation de l'activité sexuelle. Dès 2011, l'analyse des données du registre du dépistage du cancer du col de l'état de Victoria par Brotherton *et al.* a montré une tendance à la baisse de 38% (16%-61%) des lésions de haut grade confirmées

histologiquement (CIN2+/AIS) chez les jeunes filles de moins de 18 ans.³⁰ En 2013, Gertig *et al.* ont croisé les données de ce registre avec celles du registre du programme national de vaccination australien créant ainsi une cohorte rétrospective de jeunes filles éligibles à la vaccination (12-17 ans) ayant eu leur premier test de dépistage entre 2007 et 2011.¹⁸⁰ L'efficacité vaccinale du schéma vaccinal complet (3 doses du vaccin quadrivalent), ajustée sur l'âge, le niveau socio-économique et l'éloignement géographique a été estimée à 47,5% (22,7%-64,4%) pour la prévention des lésions CIN3/AIS. En 2014, Crowe *et al.* ont entrepris une étude cas-témoins à partir des données des registres du dépistage et de vaccinations du Queensland pour des jeunes filles âgées de 12-26 ans ayant bénéficié d'un frottis entre 2007 et 2011.¹⁸¹ L'efficacité vaccinale du schéma vaccinal complet, ajustée sur l'âge, le niveau socio-économique, l'éloignement et la durée de suivi, a été estimée à 46% (33%-57%) pour la prévention des lésions CIN2+/AIS. Des constats similaires sont retrouvés en Amérique du Nord. Aux États-Unis, Powell *et al.* ont évalué l'impact de la vaccination sur les lésions précancéreuses chez les femmes âgées de 18-31 ans présentant des lésions CIN2+ à partir des résultats de caractérisation du génotype des HPV présents dans les lésions du col. Ils retrouvent une réduction significative des lésions induites par les HPV-16/18 chez les femmes CIN2+ qui ont initié leur vaccination anti-HPV au moins 2 ans avant le frottis cervico-utérin (rapport de prévalence ajusté = 0,67 [0,48-0,94]).¹⁸² Au Canada, Mahmud *et al.* retrouvent une efficacité vaccinale de 46% (0%-71%) pour la prévention des lésions HSIL chez les jeunes filles de 15-17 ans ayant reçu le vaccin anti-HPV quadrivalent au Manitoba entre 2006 et 2010.¹⁸³ En Europe, les données danoises publiées en 2014 par Baldur-Felskov *et al.* en 2014 rapportent une réduction de risque de lésions cervicales 6 ans après l'introduction de la vaccination anti-HPV.¹⁸⁴

Outre les bénéfices directs de la vaccination des femmes contre les HPV sur leur santé, une protection indirecte des femmes non vaccinées et des hommes hétérosexuels est suggérée par des études portant sur la prévalence de l'infection HPV ainsi que celle des condylomes. En Australie, où la couverture vaccinale est élevée, l'immunité de groupe est suggérée par un risque d'infection par les HPV vaccinaux plus faible chez les jeunes femmes non vaccinées après l'introduction de la vaccination HPV que celui des jeunes femmes en période pré-vaccinale.²⁸ Toujours en Australie, une étude suggère les effets de l'immunité de groupe avant l'introduction de la vaccination des garçons (qui date de 2013) avec une diminution de 82 % des nouveaux cas de condylomes, observée entre 2007 et 2011, chez les hommes hétérosexuels âgés de moins de 21 ans.²⁹ En Angleterre, l'immunité de groupe est suggérée

par la baisse en période post-vaccinale de la prévalence des HPV oncogènes vaccinaux chez les jeunes filles de 19-21 ans consultant au sein des centres de dépistage des IST, même chez les jeunes filles trop âgées pour avoir été ciblées par la campagne de rattrapage.³¹ Même aux États-Unis, où le taux de couverture vaccinale n'est que de 30 %, des études suggèrent que l'immunité de groupe pourrait être un des facteurs explicatifs d'une diminution de la prévalence des infections par les HPV vaccinaux chez les jeunes filles non vaccinées ainsi que de la proportion des condylomes chez les jeunes hommes, non ciblés par la vaccination.^{174,178,185,186}

Drolet *et al.*¹⁷³ rapportent dans leur méta-analyse des données d'impact en population des programmes de vaccination contre les HPV, que dans les pays où la couverture vaccinale est supérieure à 50 %, une baisse significative des infections associées aux HPV vaccinaux oncogènes (de 68 %) ainsi que des verrues ano-génitales (de 61 %) est observée chez les jeunes filles âgées entre 13 et 19 ans, en période post-vaccinale.¹⁷³ Une protection croisée est suggérée par la réduction significative des infections par les génotypes 31, 33 et 45 (de 28 %) chez ces jeunes filles, au décours de l'introduction de la vaccination HPV. La réduction significative des verrues ano-génitales, observée chez les hommes de moins de 20 ans (de 44 %), ainsi que chez les femmes âgées entre 20 et 39 ans (de 32 %), suggère une protection indirecte de ces populations par mécanisme d'immunité de groupe. Dans les pays où la couverture vaccinale est faible (< 50 %), une réduction significative est observée concernant les infections par les génotypes 16 et 18 (de 50 %) ainsi que les verrues ano-génitales (de 14 %) chez les jeunes filles de moins de 20 ans, sans arguments en faveur d'une protection croisée ni d'immunité de groupe.¹⁷³ Néanmoins, les résultats de cette méta-analyse sont basés sur des comparaisons temporelles au sein d'études écologiques et ne revendiquent pas de liens de causalité entre la vaccination HPV et les bénéfices perçus sur les pathologies secondaires aux infections par les HPV.

10- Évaluation du programme vaccinal : une couverture vaccinale faible

La mise sur le marché à partir de 2007 de deux vaccins prophylactiques anti-HPV a constitué une avancée majeure avec un bénéfice important chez les femmes naïves du virus.¹⁸⁷ À l'instar des autres pays développés, la France a fait le choix d'introduire la vaccination contre les papillomavirus humains au calendrier vaccinal dès mars 2007.³⁴ La vaccination prophylactique n'étant pas efficace chez les femmes déjà porteuses de HPV avec ou sans lésions du col utérin, les recommandations initiales du Comité Technique des Vaccinations

préconisaient la vaccination des jeunes filles de 14 ans, avec un rattrapage proposé pour certaines jeunes filles de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.³⁵ L'absence de registres de vaccination en France rend difficile l'évaluation de la couverture vaccinale au sein de la population cible. Une manière de contourner cette difficulté est le recours aux données collectées en routine par l'Assurance maladie lors des remboursements d'actes médicaux et stockées au sein du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM).¹⁸⁸ Même si des difficultés techniques existent pour l'extraction et le traitement des données du SNIIRAM, celles-ci se révèlent assez fiables pour le suivi du nombre de doses de vaccin administrés au sein de la population cible. L'analyse de ces données montrait en 2009 que parmi les jeunes filles éligibles à la vaccination HPV, nées en 1993 (et donc âgées de 14 ans en 2007), seules 33% avaient reçu les trois doses du vaccin HPV en 2009.⁶⁰ Facilement accessible par les agences sanitaires et plus maniable, l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) fournit un outil appréciable pour le monitoring de la couverture vaccinale.⁵⁹ Les premières évaluations mettent en évidence un faible taux de couverture vaccinale, compris entre 20% et 39% selon l'âge.¹⁸⁹ De plus, si la couverture vaccinale pour un schéma complet à trois doses reste faible mais stable, par cohorte de naissance (20,3% en 2010 versus 20,2% en 2011 pour les jeunes filles âgées de 15 ans), le suivi des taux de couverture selon l'âge des jeunes filles montre que la couverture vaccinale pour une dose a diminué. Elle était de 39,4% en 2010 chez les jeunes filles ayant eu 15 ans dans l'année et de 35,8% en 2011 chez celles ayant eu 15 ans dans l'année.¹⁸⁹ Ces données sont en faveur d'un infléchissement du recours à la vaccination HPV entre 2010 et 2011. Ces constats, associés aux données d'immunogénicité, ont motivé la révision de l'âge de la vaccination des jeunes filles contre les infections à papillomavirus. Depuis le 28 septembre 2012, le HCSP recommande la vaccination des jeunes filles entre les âges de 11 et 14 ans (opportunité du rendez-vous vaccinal) avec un rattrapage limité à l'âge de 20 ans (19 ans révolus).¹⁸⁹ L'impact de la révision de l'âge à la vaccination contre les HPV se révèle néanmoins modéré puisque la couverture vaccinale pour trois doses des jeunes filles nées en 1993 (et âgées de 20 ans) était de 38% fin 2013, avec un plateau atteint vers l'âge de 17 ans. Cette couverture vaccinale était à peine de 20% pour les jeunes filles nées en 1997 (et âgées de 16 ans). La couverture vaccinale pour au moins une dose chez les jeunes filles âgées de 20 ans était de 53% versus 32% chez les jeunes filles âgées de 16 ans, au 31 décembre 2013. À l'âge de 15 ans, les cohortes de naissance les plus jeunes présentent les couvertures vaccinales les plus basses

avec 26% pour les jeunes filles nées en 1996 (15 ans en 2011) et 18% pour celles nées en 1998 (15 ans en 2013). Ces données relatent d'une part la très faible couverture vaccinale et d'autre part, la difficulté à compléter le schéma vaccinal, avec un taux d'abandon entre la 1^{re} et la 3^e dose estimé à 37% pour les jeunes filles de 16 ans en 2013.⁵²

11- Déterminants socio-économiques du non-recours à la vaccination

En l'absence d'un programme organisé de vaccination en France, l'initiative de la vaccination HPV est à la charge des jeunes filles ou de leurs parents.⁶⁰ Les vaccins anti-HPV sont généralement administrés en cabinet de ville par le médecin traitant, le gynécologue ou le pédiatre. Le remboursement des actes par l'Assurance maladie est à hauteur de 65 % (70 % pour la consultation médicale) pour la vaccination de routine ainsi que pour le rattrapage.⁶⁰ Une des explications de la faible participation à la vaccination HPV pourrait être l'argument financier puisque le reste à charge d'un schéma vaccinal complet en trois doses se situe entre 80€ et 120€ (en l'absence d'une complémentaire santé) ; le vaccin HPV étant remboursé à 65% sur la base de 123,44 € par dose pour le Gardasil® (Merck™, prix en vigueur en 2013) et de 111,52 € par dose pour le Cervarix® (GlaxoSmithKline™, prix en vigueur en 2013).⁵⁵ Néanmoins, 94% de la population résidant en France métropolitaine bénéficie d'une couverture maladie complémentaire en 2008.⁵⁶ Le reste à charge est donc couvert par les mutuelles ou les assurances complémentaires sans même devoir faire l'avance des frais, ce qui limite la portée de l'argument financier. Pourtant, en 2010, Rouzier *et al.* retrouvent une corrélation entre le taux de couverture vaccinale HPV et le revenu moyen par habitant, suivant les arrondissements de Paris.¹⁹⁰ Inversement, en 2013, Ganry *et al.* ne retrouvent pas de corrélation entre le taux de couverture vaccinale et le revenu par unité de consommation ni au taux de foyers imposables, en Picardie.¹⁹¹ En se basant sur les données de l'Assurance maladie, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) rapporte des disparités territoriales et socio-économiques de participation à la vaccination HPV, dans son rapport datant de septembre 2015. En effet, la participation est plus fréquente dans les régions du Nord-Est et du Nord-Ouest de la France, et moins fréquente pour les résidentes des DOM.⁷¹ Les jeunes filles vaccinées sont moins souvent bénéficiaires de la CMUc* et présentent des niveaux de recours aux soins et aux autres vaccins à l'inclusion et au cours du suivi significativement plus élevés que les jeunes filles non vaccinées.⁷¹ Dans leur méta-analyse s'intéressant aux inégalités d'initiation de la vaccination HPV, Fisher *et al.* retrouvent cinq

* CMUc = Couverture Maladie Universelle Complémentaire

études internationales prenant en compte les caractéristiques socio-économiques du territoire de résidence.⁵⁷ Ces études montrent que les jeunes femmes vivant dans les régions les plus défavorisées sont moins susceptibles d'initier la vaccination contre les HPV.¹⁹²⁻¹⁹⁶ Certaines études ont exploré le lien entre l'attitude préventive des mères (vis-à-vis du dépistage du cancer du col) et celle qu'elles appliquent à leurs filles (vaccination HPV). L'étude de Chao *et al.* montre que les filles des mères ayant réalisé un FCU au cours des 3 dernières années étaient plus souvent vaccinées contre les HPV que celles des mères qui ne se dépistent pas, autant pour l'initiation de la vaccination (OR=1,47 - IC_{95%}=[1,43-1,52]) que pour le schéma vaccinal complet (OR=1,42 - IC_{95%}=[1,31-1,54]) et ce, quel que soit le niveau de richesse du foyer.⁵⁸ En 2011, Lefevre *et al.* ont mis en évidence une association significative entre les attitudes préventives des femmes belges vis-à-vis du dépistage du cancer du col et le degré de conformité aux recommandations vaccinales contre les HPV chez leurs filles.¹⁹⁷ L'initiation à la vaccination se révèle quatre fois supérieure chez les filles dont les mères participent au dépistage du cancer du col utérin que chez celles dont les mères ne se dépistent pas (OR=4,5 - IC_{95%}=[3,5-5,9]). Grâce aux modèles multiniveaux, ils montrent que cet effet est plus marqué chez les femmes résidant dans des quartiers socio-économiques défavorisés (OR=6,0 - IC_{95%}=[3,6-10,1]). Ces dernières observations suggèrent également que les filles qui se font vacciner contre les HPV seraient celles qui participeront ultérieurement au dépistage du cancer du col, dans la même lignée que leurs mères. Ainsi, la vaccination anti-HPV ne profiterait pas à celles qui en ont le plus besoin, creusant ainsi les inégalités sociales de santé.¹⁸⁹

12- Questions en suspens et problématiques inhérentes à la France

Plusieurs questions stratégiques concernant la vaccination HPV sont d'actualité et nécessitent des réponses précises. Elles concernent le choix du vaccin à adopter, les moyens utilisés pour l'implémenter ou encore les populations à cibler.¹⁹⁸

Une première problématique concerne le choix du vaccin et son schéma d'administration. Quels sont les bénéfices en termes d'efficacité et de coût d'un schéma vaccinal à deux doses comparativement à un schéma en trois doses ? Quels sont les bénéfices en termes d'efficacité et de coûts du remplacement des vaccins bivalent et quadrivalent par un vaccin de nouvelle génération (nonavalent), sachant que ce dernier augmente la protection contre le cancer du col utérin de 70% à 90%, mais son impact est similaire sur les cancers non-cervicaux ?

Une seconde problématique concerne la population à cibler. Faut-il proposer la vaccination HPV à l'ensemble des garçons et aux mêmes âges que les filles, sachant que les hommes hétérosexuels bénéficient d'une protection indirecte par mécanisme d'immunité de groupe du fait de leurs interactions sexuelles avec des femmes vaccinées ? Faut-il proposer la vaccination HPV aux homosexuels masculins âgés de moins de 40 ans qui consultent dans les centres de prévention des IST, puisqu'ils ne bénéficient pas de l'immunité de groupe secondaire à la vaccination massive des filles ? Un programme ciblé pour les homosexuels masculins est-il justifié ?

Une troisième problématique concerne l'articulation du dépistage du cancer du col utérin avec la vaccination. L'introduction de la vaccination de masse contre les papillomavirus fait émerger de nouvelles questions concernant les pratiques du dépistage du cancer du col utérin. Les recommandations actuelles du dépistage concernent des populations qui ne sont pas directement protégées contre les génotypes vaccinaux de papillomavirus.¹³⁷ La vaccination massive des jeunes cohortes va réduire la circulation du virus ainsi que le fardeau des maladies qui lui sont associées, modifiant ainsi les performances des tests de dépistage du cancer du col utérin ainsi que son impact.¹⁹⁹⁻²⁰⁴ Quels seront alors l'efficacité et coût-efficacité du test de dépistage du CCU chez les femmes vaccinées et celles non vaccinées ? Quelle est la pertinence du maintien du dépistage du CCU si la vaccination avec les vaccins de nouvelle génération est généralisée ? Si c'est le cas, quel en serait le calendrier ? Le dépistage du CCU pourrait débiter plus tardivement, être pratiqué à une moindre fréquence ou encore être arrêté à un âge plus précoce chez les femmes vaccinées, comparativement à celles non vaccinées. La vaccination HPV et le dépistage du CCU doivent être coordonnés dans une perspective de rationalisation des ressources allouées aux stratégies préventives du CCU. La prise de décision est loin d'être évidente devant tant d'incertitudes. Elle révèle l'aversion au risque de notre société contemporaine et la nécessité de formuler un choix éclairé, appuyé sur des preuves scientifiques. Or dans le cas de l'infection par les HPV, la décision repose sur le degré de confiance accordé à des données scientifiques présentant parfois un faible niveau de preuve car une trentaine d'années sont nécessaires pour juger la pertinence de ces programmes de prévention sur les pathologies cancéreuses associées à l'infection persistante par les HPV et des arguments sont en faveur d'une régression spontanée des lésions.²⁰⁵ Très peu d'études ont évalué le rapport coût-efficacité du maintien du dépistage chez les populations vaccinées.²⁰⁶ Pourtant, il s'agit d'un enjeu de majeur pour l'orientation des politiques de prévention dans les années à venir. Les modèles mathématiques

peuvent se révéler utiles dans ce cas afin de comparer différentes stratégies et de projeter leurs coûts et bénéfices sur le long terme.⁶³ De plus, les réponses à ces questions ne peuvent être communes pour l'ensemble des pays et des modèles d'évaluation médico-économique doivent être élaborés en fonction des situations. Dans le cas de la France où la couverture vaccinale est très faible, l'impact de la vaccination ne peut être transposé à partir de modèles développés dans d'autres contextes.

La première partie de ce travail discute la pertinence de l'extension de la vaccination HPV aux hommes à travers une revue des modèles d'évaluation médico-économique. La seconde partie présente une plateforme de modélisation des interactions sexuelles conçue pour décrire la dynamique de transmission des infections par les HPV. Elle inclut une estimation des profils de comportements sexuels à partir de données détaillées décrivant les partenariats sexuels dans la population générale. Une troisième partie vise à explorer le lien potentiel entre la participation au dépistage du CCU des femmes précaires et la vaccination de leurs filles contre les HPV, ainsi que les raisons qui les motivent. Une quatrième partie se concentre sur l'évaluation de l'acceptabilité de vaccination à travers l'exploration des opinions spontanément exprimées sur les forums de discussion en ligne d'un site spécialisé en santé. Ces différentes contributions aspirent à améliorer la participation aux politiques préventives des pathologies liées à l'infection par le papillomavirus (vaccination HPV et dépistage du cancer du col utérin) à travers un meilleur ciblage des populations à atteindre.

III- Évaluation de la pertinence médico-économique de l'extension de la vaccination contre les papillomavirus humains aux hommes

1- Contexte et motivation de l'étude

Si plusieurs pays développés tels que les États-Unis, le Canada ou l'Australie ont émis des recommandations visant à vacciner les garçons et les hommes contre les infections par les papillomavirus, la question de l'extension de la vaccination contre les papillomavirus humains aux hommes reste en débat en France.²⁰⁷⁻²⁰⁹ Certains mouvements plaident en faveur d'une vaccination universelle contre les papillomavirus, destinée aux garçons et aux filles, visant à offrir à l'ensemble des individus une protection contre les pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus, même dans un contexte de couverture vaccinale basse. Ils sont motivés par le fardeau épidémiologique des pathologies liées aux infections par les papillomavirus chez les hommes.¹⁸ La part attribuable aux HPV vaccinaux dans la survenue des cancers anaux, péniers ou oropharyngés ainsi que des verrues ano-génitales a été mieux explorée et documentée ces dernières années.²¹⁰ Par ailleurs, les essais cliniques menés chez les hommes âgés de 16 à 26 ans ont démontré une excellente efficacité vaccinale sur les infections persistantes par les HPV-16/18, sur les verrues génitales ainsi que sur les lésions pré-néoplasiques du canal anal.^{40,41,148,149} Ces résultats ont justifié l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du vaccin quadrivalent pour la prévention des verrues ano-génitales et des lésions pré-néoplasiques et néoplasiques du canal anal chez les hommes à partir de l'âge de 9 ans.²¹¹ De plus, outre le bénéfice direct pour les hommes de l'extension de la vaccination anti-HPV, une réduction de la circulation du virus est attendue au sein de la population par mécanisme d'immunité grégaire. Néanmoins, ces bénéfices sont incertains sur le long terme et les coûts qui y sont associés peuvent être conséquents. Se pose alors la question de la rationalité du programme du point de vue médico-économique.

2- Contribution

Le travail présenté ici tente de répondre à la question de la pertinence en termes de coût-efficacité de l'extension de la vaccination contre les papillomavirus aux hommes, à travers une revue systématique des modèles médico-économiques traitant de la vaccination des hommes dans sa configuration actuelle : schéma vaccinal à trois doses par le vaccin bivalent ou quadrivalent, efficacité vaccinale limitée aux pathologies ciblées par l'AMM, coût total de la vaccination des hommes contre les HPV équivalent à celui des femmes.

La contribution est présentée sous la forme d'un article, telle qu'elle a été valorisée. L'article est présenté ici dans sa version anglaise. Il a été publié en juillet 2015 dans une revue internationale anglophone à comité de lecture.²¹² Par ailleurs, des versions précédentes de ce travail ont été valorisées en communications orale et affichée dans des congrès internationaux.

Extending the Human Papillomavirus Vaccination Programme to Include Males in High-Income Countries: A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Studies

Abstract:

Background and objectives

Giving the human papillomavirus (HPV) vaccination to females has been shown to be cost-effective in most countries. The epidemiological evidence and economic burden of HPV-related diseases have gradually been shown to be gender-neutral. Randomized clinical trials report high efficacy, immunogenicity and safety of the HPV vaccine in males aged 16 to 26 years. Some pioneering countries extended their HPV vaccination programme to include males, regardless of the cost-effectiveness analysis results. Nevertheless, decision makers need evidence provided by modelling and economic studies to justify the funding of mass vaccination. This systematic review aims to assess the cost-effectiveness of extending the HPV vaccination programme to including males living in high-income countries.

Methods

A systematic review of the cost-effectiveness analyses of HPV vaccination in males was performed. Data were extracted and analyzed using a checklist adapted from the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Statement.

Results

Seventeen studies and twelve underlying mathematical models were identified. Models filiation showed evolution in time from aggregate models (static and dynamic) to individual-based models. When considering the health outcomes HPV vaccines are licensed for, regardless of modelling approaches and assumptions, extending vaccinations to males is rarely found to be cost-effective in heterosexual population. Cost-effectiveness ratios become more attractive when all HPV-related diseases are considered and when vaccine coverage in females is below 40%.

Conclusion

Targeted vaccination of men who have sex with men (MSM) seems to be the best cost-effectiveness option. The feasibility of this strategy is still an open question since early identification of this specific population remains difficult.

Key points:

- Mass vaccination of males with HPV vaccine is rarely cost-effective at the current vaccine price and for the health outcomes the vaccine is licensed;
- Targeted vaccination of the MSM population is the best option with respect to gender equity and cost-effectiveness; however, this specific population is hard to capture at young ages ;
- Model averaging and comparisons are essential to validate the results of cost-effectiveness studies.

1- Introduction

Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted infection[1]. It is rapidly acquired after initiation of sexual activity and prophylactic prevention should be conducted before sexual debut[2]. Infection with low-risk (LR)-HPV types can cause recurrent respiratory papillomatosis and ano-genital warts, 90% of these cases are attributable to HPV 6 and 11[3]. Persistent infections with high-risk (HR)-HPV types can cause pre-oncogenic lesions that can lead to cancer in several anatomic sites. The highest burden of disease is shouldered by those infected with HR-HPV types 16 and 18 responsible for 90% of cervical cancer cases, 40% of vulvar cancer cases and 70% of vaginal cancer cases in women, 50% penile cancer in men and, 80-85% anal cancer and 20-60% head & neck cancers in both genders[4–7]. Yet, two prophylactic vaccines are licensed to protect against HPV infection: a quadrivalent vaccine which targets HPV 6, 11, 16 and 18 (and 31 by cross-protection) and a bivalent vaccine targeting HPV 16 and 18 (and cross-protects against 31, 33 and 45)[8]. The efficacy of each vaccine against HPV infection and related diseases had been established by large randomized clinical trials (RCT) using intraepithelial neoplasia as surrogate endpoints[9–11]. Although RCTs provide major information with respect to vaccine efficacy and safety, additional data are needed to project the long-term benefits of HPV vaccination for decision making. Mathematical modelling and economic analyses are useful to assess the cost-effectiveness of immunization programmes [12]. Most developed countries offer publicly-funded HPV vaccination to pre-adolescent females because cost-effectiveness analyses confirm that vaccinating, in addition to, cervical cancer screening in females is worth the money [13]. Low rates of vaccine coverage have been observed both in the target and catch-up groups in several countries (France, U.S., New-Zealand, etc.). [14].

Extending the HPV vaccination programme to males, was proposed to enhance the receptivity of the females and males getting the HPV vaccine [15]. This strategy would also contribute to reducing the HPV transmission and thus maximizing the effect of the vaccination programme on cervical cancer. Moreover, HPV vaccines would prevent genital warts and non-cervical cancers caused by HPV infection, providing additional health benefits. Furthermore, recent evidence shows that the epidemiological and economic burden of HPV-related diseases tends to be gender-neutral[16,17]. A high vaccine coverage in females benefits heterosexual males due to herd immunity, as shown in the Australian studies where a substantial decrease in disease burden related to genital warts; however, men who have sex with men (MSM) do not

benefit from heterosexual herd immunity [18] and therefore have a disproportionately high burden of HPV-related disease [19,20] when RCTs in males aged 16 to 26 years demonstrate a high efficacy of quadrivalent vaccine[21]. In addition, ethical debates around males exclusion from HPV vaccination programme began to emerge in the field[22,23]. Some pioneering high-income countries took the position to extend HPV vaccination to males. In the U.S. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), since October 2011, recommended the routine use of the quadrivalent HPV vaccine in males aged 11-12 years with a catch-up vaccination of males aged 13-21 years to prevent genital warts. [24]. Australia, since July 2012, implemented a publicly-funded school-based immunization programme offering males aged 12-13 years, vaccination with quadrivalent vaccine, with a catch-up programme to students aged 14-15 years[25]. Austria was the first European country to recommend adolescents vaccination against HPV as early as 9 years of age. Other nations that have chosen to implement mass HPV vaccination of males are Canada, [26] Germany, [27] and recently Switzerland.

Even if vaccinating males provides additional clinical benefits, these initiatives were criticized on cost-effectiveness grounds. Seto et al. [28] reviewed the literature in 2012 to assess the cost-effectiveness of HPV vaccines and concluded that the inclusion of males within the adolescent female-only, population-based HPV vaccination is not cost-effective. However, targeted HPV programmes for high-risk men, such as the MSM population, could be potentially beneficial. In 2013, Jiang et al. [29] published a critical review of cost-effectiveness analyses of vaccinating males against human papillomavirus. They concluded that incorporating all HPV-related diseases, combined with a suboptimal vaccine coverage rate among females, that it could improve the cost-effectiveness profile of male vaccination. The present study aims to update previously conducted reviews of cost-effectiveness studies assessing that extended HPV vaccination to males living in high-income countries. This work focuses on model structure and evaluates the impact of model filiation in results comprehension.

2- Methods

2.1- Search strategy

Published cost-effectiveness studies including male vaccination against HPV were identified through a systematic review of the literature in agreement with PRISMA statement[30]. A literature search was performed on the international electronic databases (PubMed,

Sciencedirect, Scopus, HTA database) and grey literature (OpenSIGLE, GoogleScholar). Search strategy associated the following terms: (male OR boy OR men) AND (papillomavirus) AND (human) AND (vaccine OR immunization) AND ((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness) AND (English OR French) AND (2004:2014) AND (article OR review) with roots and different declinations (supplementary material - figure A1).

2.2- Analysis framework

Titles and abstracts were screened. Inclusion criteria associated: HPV vaccination in males, cost-effectiveness analysis, quantitative outcomes (incremental cost effectiveness ratio), original contributions and developed countries. Eligible publications were reviewed and studies with methodological drawbacks were excluded (unsuitable study design or input parameters, inappropriate interventions or comparators and poor allowance for uncertainties)[31]. Following data were extracted from selected papers: population description (country, gender, age and sexual orientation), vaccine characteristics (type, price, efficacy and waning immunity), public health strategy (age at vaccination, vaccination series, vaccination implementation, vaccine coverage, compliance with cervical cancer screening recommendations and cervical screening implementation) and cost-effectiveness analysis parameters (modelling approach, comparators, health outcomes, incremental costs and outcomes, discount rate, direct and hidden costs, utilities, sensitivity analysis, study perspective, time-horizon and external validity). The checklist was adapted from the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement[32]. The list of items is available in Appendix (supplementary material - figure A1). All studies were assessed for methodological quality by two reviewers (M.B.B.H.Y and A.J.B). In case of disagreement, a third reviewer (B.D.) reviewed the study to help reaching a consensus.

2.3- Model structure

Four levels of classification report model structure: granularity of population behavior description (population-average versus individual-based), health state events occurrence (deterministic versus stochastic), population interaction (static versus dynamic), and population replenishing (open versus closed). Often, decision models combine a HPV transmission model coupled to a model representing HPV-disease progression and public health strategies. Sometimes, these models have different structures. Such coupled models are known as hybrid models. The evolution of HPV-related diseases prevention models through time is reported in Figure 2 where models were filiated and linked to their sources.

2.4- Health economic parameters

To simplify studies comparison, only CEA regarding 3-dose series were included in the review. Vaccination total costs were calculated by adding the cost of a 3-dose series to the administration fees. All currencies were converted in US American dollars 2014 values (\$) using country specific consumer price index before Purchasing Power Parities for Gross Domestic Product (GDP) conversion sourced in Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) data, as recommended by International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)[33]. Two types of primary effectiveness endpoints were used to describe Incremental Cost Effectiveness Ratios (ICERs): life year (LY) gained, and health-related quality of life, measured by Quality-Adjusted Life Years (QALYs). Only ICERs representing QALYs gained were reported in figure 3 to facilitate studies results comparison. Figure 3 reports the ICERs associated with males-females HPV vaccination depending on vaccine coverage in females and vaccination total cost. Each bubble represents the ICER as for health outcome measured. The size of the bubble is proportional to the value of the ICER. The smaller the bubble is, the more the ICER is attractive. The bubbles colored in red represent cost-effective scenarios as reported by the authors.

2.5- Health outcomes

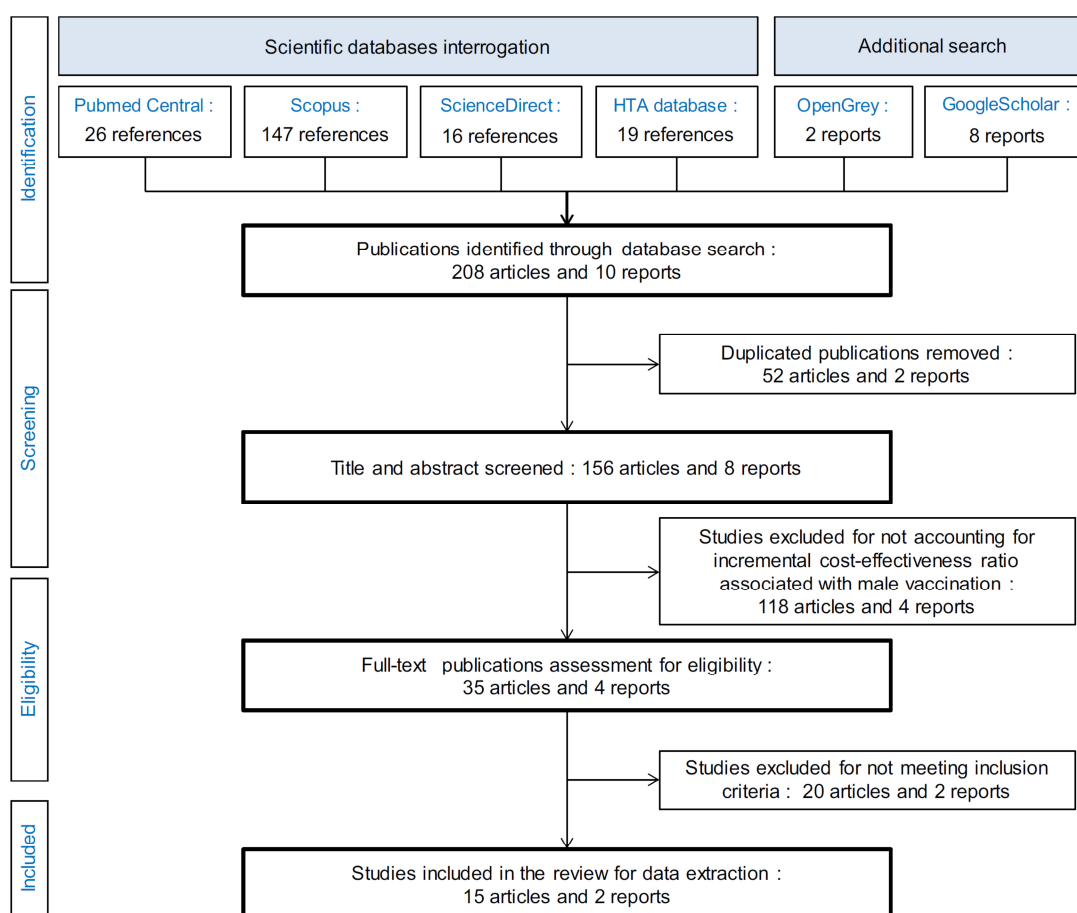
From the public health perspective, two major issues were addressed while analyzing the selected studies: the aimed population for intervention and the targeted population for impact measurement. Since our review focuses on extending HPV vaccination to include males, the population for intervention included males and females. Four options are offered to assess the impact of male-female vaccination: 1) cervical cancer, 2) cervical cancer combined with genital warts, 3) all HPV-related diseases, and 4) anal cancer and/or genital warts when only MSM populations are considered. All HPV-related diseases refer to cervical, vaginal, vulvar, penile, anal and head and neck (oropharyngeal) cancers, juvenile or/and adulthood-onset recurrent respiratory papillomatosis, and genital warts. The studies included in the review were rated according to this classification.

3- Results

Two hundred and eighteen citations were identified by literature search with 208 references retrieved from scientific databases and 10 reports from gray literature. Duplicated studies were removed leaving 164 studies eligible. Within the remaining studies, 122 were discarded

as they did not account for incremental cost-effectiveness ratio regarding male vaccination. Within the 40 studies remaining, seventeen met the inclusion criteria and were finally included in the analysis (Figure 1). Three studies[34–36] were found to provide redundant cost-effectiveness conclusions content with other included studies[37–39]. Extracted data from each study were analyzed using the checklist available in Appendix (supplementary material - Table A1). Studies differed regarding health outcomes, modelling approach, public health interventions (cervical screening and immunization strategies), vaccine efficacy, coverage and costs (table 1). Studies are presented below in four sections based on health outcomes included in the analysis.

Figure 1 - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) diagram



3.1- Cervical cancer as the only targeted disease

Three cost-effectiveness studies, offering different modelling designs, considered cervical cancer as the only targeted disease. Kulasingam et al.[40] adapted a static model initially developed for Australia by Kulasingam & Myers[41] and derived from Myers et al. model[42]. To consider herd immunity offered by males vaccination, the authors used the relative reduction in HPV incidence predicted by a dynamic model described by Regan et al.[43]. Taira et al.[44] extended to males a model previously developed by Sanders and Taira[45] and, adapted from Myers et al.[46]. The authors used a hybrid modelling approach by combining a dynamic model for HPV transmission and a static decision model simulating HPV-related cervical lesions progression and cost of care in the U.S. Zechmeister et al.[47] used a dynamic model adapted for Germany from a previous model of HPV transmission described by Neilson et al.[48] and originally developed by Garnett et al.[49] (figure 2).

All studies assumed boys and girls vaccination at age 12 years. Kulasingam et al. [40] assumed 100% vaccine efficacy against infections with lifelong protection. Taira et al. [44] and Zechmeister et al. [47] considered adding a booster dose at age 22 years since they assumed 90% vaccine efficacy against infections over a 10-year duration. Immunization costs for a 3-dose series were estimated at \$374 for Kulasingam et al. [40] and higher for Taira et al. [44] and Zechmeister et al. [47], respectively \$501 and \$495.

Compared with female-only vaccination strategy, the ICER of male-female vaccination was estimated at \$28,713/QALY-gained in Kulasingam et al. [40] and reached \$554,317/QALY-gained in Taira et al. [44] and \$426,898/LY-gained in Zechmeister et al. [47], with vaccination coverage assumed to be 80%, 70% and 65%, respectively. Taira et al. [44] showed that extending HPV vaccination to 12-year-old males in addition to females becomes reasonably cost-effective when vaccine efficacy rapidly wanes and no booster is administrated (\$64,764/QALY-gained), but also when vaccine coverage in female is 30% or lower (\$51,245/QALY-gained). Kulasingam et al.[40] found that assuming 100% vaccine efficacy combined with a 70% vaccine coverage offered the most attractive ICER (\$24,987/QALY-gained).

3.2- Cervical cancer and genital warts as the only targeted diseases

Three cost-effectiveness studies considered cervical cancer and genital warts as the only targeted diseases, using different modelling approaches. Jit et al.[50] used a dynamic model for the UK previously presented by Choi et al.[51,52], that was derived from a dynamic

model developed by Garnett et al.[49]. Elbasha et al.[35,38] used a similar model for the U.S.. Olsen & Jepsen[37] used an individual-based dynamic model originally developed for the Danish Centre for Health Technology Assessment[34] and previously applied by Usher et al.[53] in Ireland (figure 2).

All studies considered vaccination at age 12 years for both genders. Elbasha et al. [35,38] introduced a catch-up for girls aged 12-24 years old. All studies considered high levels of vaccine efficacy against infections, but with different assumptions on waning of vaccine immunity. Olsen & Jepsen[37] assumed a favorable base case scenario combining 100% vaccine efficacy and lifelong protection. Jit et al.[50] assumed 100% vaccine efficacy, but lasting only 20 years. Elbasha et al. [35,38] assumed 90% vaccine efficacy with no loss of protection. Vaccination costs were estimated at \$436 in Elbasha et al. [35,38], \$444 in Jit et al. [50], and higher (\$562), in Olsen & Jepsen[37].

Compared with female-only vaccination strategy, the ICER of male-female vaccination ranged from \$25,310/QALY-gained in Olsen & Jepsen[37], through \$50,669/QALY-gained in Elbasha et al.[38] to reach \$301,580/QALY-gained in Jit et al. [50], assuming 70%, 70% and 80% vaccine coverage, respectively. Jit et al. [50] examined the impact on ICER of immunity waning assumptions. Shortening the duration of vaccine protection to 10 years lowered the ICER to \$198,584/QALY-gained. Conversely, assuming lifelong immunity raised the ICER to \$907,494/QALY-gained. Elbasha et al. [35,38] performed sensitivity analyses on vaccine parameters (efficacy, coverage, costs and age at vaccination). Extending the catch-up programme to include 12-24 year-old males weakly raised ICER to reach \$54,612/QALY-gained. Besides, increasing vaccine coverage to 90% found ICER at \$120,717/QALY-gained. Increasing vaccination cost to \$606 also increased ICER to reach \$101,470/QALY-gained.

3.3- All HPV-related diseases as the targeted diseases

Six cost-effectiveness studies considered all HPV-related diseases as the targeted diseases. Nevertheless, some diseases (vaginal and penile cancers) were excluded from analyses due to their small contribution to the HPV16/18-related cancer burden as in Pearson et al.[54]. Other diseases (juvenile or adult onset of recurrent respiratory papillomatosis) were excluded due to sparse data as in Laprise et al. [39] and Pearson et al. [54]., Oropharyngeal cancers varied between studies ranging from generic terms (head and neck) in Elbasha & Dasbach[55] to detailed locations (oropharynx, base of tongue & tonsils cancers) in Burger et al.[56] or

Chesson et al.[57], including non-specific definitions (oral and oropharyngeal cancers) in Kim & Goldie[58] or Laprise et al.[39].

Pearson et al. [54] developed a Markov model initially developed by Blakely et al.[59] for New-Zealand. To determine direct effects of vaccination and herd immunity for females and males, the authors used outputs from a Canadian dynamic model developed by Brisson et al.[60]. Elbasha & Dasbach[55] used a revised version of a dynamic model previously developed by Elbasha et al. [35,38] for the U.S. and sourced with data provided by Myers et al.[42]. Chesson et al. [57] adapted a simplified dynamic model previously developed for the U.S. by Chesson et al.[61]. Kim & Goldie[58] used a hybrid model combining a dynamic model to simulate HPV transmission and an individual-based static model describing the progression of HPV-related diseases. This model takes its roots in models developed for the U.S. successively by Goldhaber-Fiebert et al.[62], Kim & Goldie[63], Kim et al.[64], Kim et al.[65] and Goldie et al.[66]. Burger et al.[56] adapted Kim & Goldie[58] model for Sweden. Laprise et al.[39] used an individual-based dynamic model for Canada derived from a model initially developed by Van de Velde et al.[67,68] for Quebec Immunization Committee[36] (figure 2).

Chesson et al.[57], Pearson et al.[54], Kim & Goldie[58] and Burger et al. [56] considered vaccination at age 12 years for both genders. Chesson et al. [57] added a catch-up programme for 13-26 year-old females. Elbasha & Dasbach[55] considered an extensive vaccination strategy targeting males and females aged 9–26 years. Laprise et al. [39] lowered the age at initial vaccination to 9 years with a catch-up programme for 14-19-year-old females. All studies considered high levels of vaccine efficacy against infections, with various hypotheses on waning. Vaccine efficacy was assumed to be 99% during 20 years in Pearson et al. [54], 90% for females and 85% for males with 32 years mean duration of protection in Elbasha & Dasbach[55], 95% with average duration varying between 20 years and lifelong in Laprise et al. [39], 95% for females and 90% for males in Chesson et al. [57] with lifelong protection for complete vaccination, 100% for females and 85% for males without waning in Kim & Goldie[58] and, 100% for females and 90% for males over the lifetime in Burger et al.[56]. Laprise et al. [39] also considered cross-protection assumed to range from 5.5% to 46.2%, lasting 10 years. Immunization costs varied between studies. Pearson et al. [54], Burger et al. [56] and Laprise et al. [39] assumed costs below \$300 for a 3-dose series: \$266, \$290 and

\$218 respectively. Elbasha & Dasbach[55], Kim & Goldie[58] and Chesson et al. [57] considered higher costs: \$440, \$423 and \$550 respectively.

The lowest ICER associated with females-males vaccination was estimated at \$28,238/QALY-gained by Elbasha & Dasbach[55]. Burger et al. [56] estimated this ICER at \$65,269/QALY-gained. Pearson et al. [54] showed that ICER varied from \$82,681/QALY-gained, when vaccine coverage was assumed to be maintained at the level currently reached in New Zealand for girls (i.e. 45-56%), to \$173,805/QALY-gained when vaccine coverage was assumed at 73% (intensive school-based vaccination programme). In the same perspective, Chesson et al. [57] estimated ICER at \$25,967/QALY-gained for low vaccination coverage (20%) and, at \$202,785/QALY-gained when coverage reaches 75%. These results are consistent with Laprise et al. [39] who estimated ICER at \$101,957/QALY-gained when vaccination coverage was assumed to be 80% and, at \$59,041/QALY-gained when coverage rate was lowered to 50%.

3.4- The targeted diseases in MSM

3.4.1- Primary prevention

Kim [69] described the first model accounting for cost-effectiveness of vaccinating MSM against HPV-6/11/16/18. The author used Markov models to simulate healthy cohorts of MSM starting at age 12 years, at risk of HPV infection and disease progression to anal cancer and genital warts during their lifetimes. Epidemiological data, costs and utilities were derived from relevant sources. Vaccination cost was assumed to be \$588. Base-case scenario assumed vaccination coverage of 50% in the MSM cohort and lifetime vaccine efficacy of 90% against anal cancers and genital warts. No cross-protection or herd immunity benefits were included. Anal cancer screening was not considered. MSM vaccination at different ages (12, 20 and 26 years) was compared with no vaccination. Vaccinating 12-year-old males resulted in an ICER of \$22,413/QALY-gained when including only anal outcomes, and \$17,970/QALY-gained when considering anal outcomes and genital warts. Vaccinating MSM at 20 or 26 years of age raised ICERs without exceeding the \$50,000/QALY threshold. ICERs were sensitive to HIV prevalence, duration of protection, vaccine costs, and health outcomes costs and utilities, but remain below the upper limit of \$100,000/QALY. This threshold was only exceeded in scenarios assuming vaccination at age 26 years with 50% exposure to HPV types and duration of immunity limited to 30 years or low anal cancer incidence (\$150,215/QALY-gained and \$167,668/QALY-gained respectively).

3.4.2- Secondary prevention

Deshmukh et al. [70] assessed the economic benefits of quadrivalent HPV vaccine as a secondary prevention strategy in the prevention of recurrent high-grade anal intraepithelial neoplasia (HGAIN) in HIV-negative MSM. They developed a Markov model to simulate a hypothetical cohort of 100,000 HIV-uninfected MSM aged 27 years or older. Epidemiological data, natural history parameters, costs and utilities were sourced in literature. Quadrivalent vaccine was associated with an almost 50%. Vaccine costs were assumed to be \$543. A health-care perspective and a 3% discount rate were adopted. Base-case scenario assumed no vaccination of MSM with HGAIN who were treated with local excision or targeted ablative therapies. Alternative scenario assumed additional vaccination of 27-years-old MSM with quadrivalent vaccine ensuring lifetime efficacy achieving 52% reduction in the risk for recurrent or persistent HGAIN after treatment. Base-case scenario estimated ICER to be \$94,743/QALY-gained. High vaccine efficacy and faster disease progression were shown to be associated with an increase in ICER and a decrease in the lifetime risk of anal cancer. ICERs were estimated at \$33,522/QALY-gained and \$185,614/QALY-gained for vaccine efficacies of 75% and 25%, respectively. The outcomes were also sensitive to treatment age, vaccination age, duration of protection, compliance with recurrent HGAIN treatments, and HGAIN cost per case. ICER reached \$183,572/QALY-gained when vaccination targeted 55 year-olds. If vaccination occurred at age 27 years and vaccination was assumed to wane in 10 years, ICER rose to reach \$214,661/QALY-gained.

Table 1: Classification of reviewed studies regarding public health perspective and model structure

Health outcomes	Setting	Authors (Publication date)	Model structure	Vaccine efficacy against infection	Vaccine efficacy against outcomes	Duration of protection	Vaccine coverage rate (females)	Vaccine coverage rate (males)	Vaccination total cost (U.S. \$ 2014 values)	Comparators	ICERs (U.S. \$ 2014 values)
Cervical cancer	USA	Taira et al. (2004) ^[44]	Hybrid : dynamic (transmission) + static (disease progression)	90%	-	10 years	70%	70%	\$501	12FM +B22FM vs. 12F+B22F	\$554,317 /QALYg
	USA	Kim & Goldie (2009) ^[58]	Hybrid : dynamic (transmission) + individual-based (disease progression)	F: 100% M: 85%	F: 100%	Lifetime	75%	75%	\$423	12FM vs. 12F	\$341,178 /QALYg
	USA	Chesson et al. (2011) ^[57]	Dynamic	F: 95% M: 90%	-	Lifetime	75%	75%	\$550	12FM+CU13–26F vs. 12F+CU13–26F	\$815,653 /QALYg
	Norway	Burger et al. (2014) ^[56]	Hybrid : dynamic (transmission) + individual-based (disease progression)	-	F: 100% M: 90%	Lifetime	71%	71%	\$290	12FM vs. 12F	\$158,013 /QALYg
	Austria	Zechmeister et al. (2009) ^[47]	Dynamic	90%	-	10 years	65%	65%	\$495	12FM+B22FM vs. 12F+B22F	\$426,898 /LYg
	Denmark	Danish Centre for HTA (2007) ^[34]	Individual-based	-	-	10 years	70%	70%	\$562	12FM vs. Screening alone	\$23,900 /LYg
	Australia	Kulasingam et al. (2007) ^[40]	Static (+ dynamic*)	100%	-	Lifetime	80%	80%	\$374	12FM vs 12F	\$28,713 /QALYg

Health outcomes	Setting	Authors (Publication date)	Model structure	Vaccine efficacy against infection	Vaccine efficacy against outcomes	Duration of protection	Vaccine coverage rate (females)	Vaccine coverage rate (males)	Vaccination total cost (U.S. \$ 2014 values)	Comparators	ICERs (U.S. \$ 2014 values)
Cervical Cancer & Genital Warts	USA	Chesson et al. (2011) ^[57]	Dynamic	F: 95% M: 90%	-	Lifetime	75%	75%	\$550	12FM+CU13–26F vs. 12F+CU13–26F	\$479,731 /QALYg
	USA	Kim & Goldie (2009) ^[58]	Hybrid : dynamic (transmission) + individual-based (disease progression)	F: 100% M: 85%	F: 100% M: 90%	Lifetime	75%	75%	\$423	12FM vs. 12F	\$223,307 /QALYg
	USA	Elbasha & Dasbach (2010) ^[55]	Dynamic	F: 76-96% M: 41-62%	F: 98-100% M: 84-91%	32 years	25% (12yo) 80% (26yo)	15% (12yo) 48% (26yo)	\$440	9–26FM vs. 9–26F	\$75,963 /QALYg
	USA	Elbasha et al. (2007) ^[38]	Dynamic	90%	100%	Lifetime	70%	70%	\$436	12FM+CU12–24F vs. 12F+CU12–24F	\$50,669 /QALYg
	UK	Jit et al. (2008) ^[50]	Dynamic	100%	-	20 years	80%	80%	\$444	12FM vs. 12F+CU12–25F	\$301,580 /QALYg
	Denmark	Olsen & Jepsen (2010) ^[37]	Individual-based	100%	-	Lifetime	70%	70%	\$562	12FM vs. Screening alone	\$25,310 /QALYg

Health outcomes	Setting	Authors (Publication date)	Model structure	Vaccine efficacy against infection	Vaccine efficacy against outcomes	Duration of protection	Vaccine coverage rate (females)	Vaccine coverage rate (males)	Vaccination total cost (U.S. \$ 2014 values)	Comparators	ICERs (U.S. \$ 2014 values)
All HPV-related diseases	New Zealand	Pearson et al. (2014) ^[54]	Static (+ dynamic **)	99%	-	20 years	scenario 1 (45-56%)		\$266	12FM vs. 12F	\$82,681 /QALYg
							scenario 2 (73%)		\$298		\$173,805 /QALYg
	Norway	Burger et al. (2014) ^[56]	Hybrid : dynamic (transmission) + individual-based (disease progression)	-	F: 100% M: 90%	Lifetime	71%	71%	\$290	12FM vs. 12F	\$65,269 /QALYg
	Canada	Laprise et al. (2014) ^[39]	Individual-based	95% (type-specific) 5.5-46.2% (cross-protection)	-	Lifetime (type-specific) 10 years (cross-protection)	80%	80%	\$218	12FM vs. 12F	\$157,599 /QALYg
	USA	Chesson et al. (2011) ^[57]	Dynamic	F: 95% M: 90%	-	Lifetime	75%	75%	\$550	12FM+CU13-26F vs. 12F+CU13-26F	\$202,752 /QALYg
	USA	Elbasha & Dasbach (2010) ^[55]	Dynamic	F: 76-96% M: 41-62%	F: 98-100% M: 84-91%	32 years	25% (12yo) 80% (26yo)	15% (12yo) 48% (26yo)	\$440	9-26FM vs. 9-26F	\$28,238 /QALYg
	USA	Kim & Goldie (2009) ^[63]	Hybrid : dynamic (transmission) + individual-based (disease progression)	F: 100% M: 85%	F: 100% M: 90%	Lifetime	75%	75%	\$423	12FM vs. 12F	\$104,519 /QALYg

Health outcomes	Setting	Authors (Publication date)	Model structure	Vaccine efficacy against infection	Vaccine efficacy against outcomes	Duration of protection	Vaccine coverage rate (females)	Vaccine coverage rate (males)	Vaccination total cost (U.S. \$ 2014 values)	Comparators	ICERs (U.S. \$ 2014 values)
HGAIN & Anal Cancer	USA	Deshmukh et al. (2014) ^[70]	Static	-	52%	Lifetime	-	100%	\$543	27MSM vs. treatment for HGAIN alone	\$94,743 /QALYg
Anal Cancer & Genital Warts	USA	Kim (2010) ^[69]	Static	-	90%	Lifetime	-	50%	\$588	12MSM vs. No vaccination	\$17,970 /QALYg

* Regan et al. (2007)^[43], **Brisson et al. (2011)^[60]

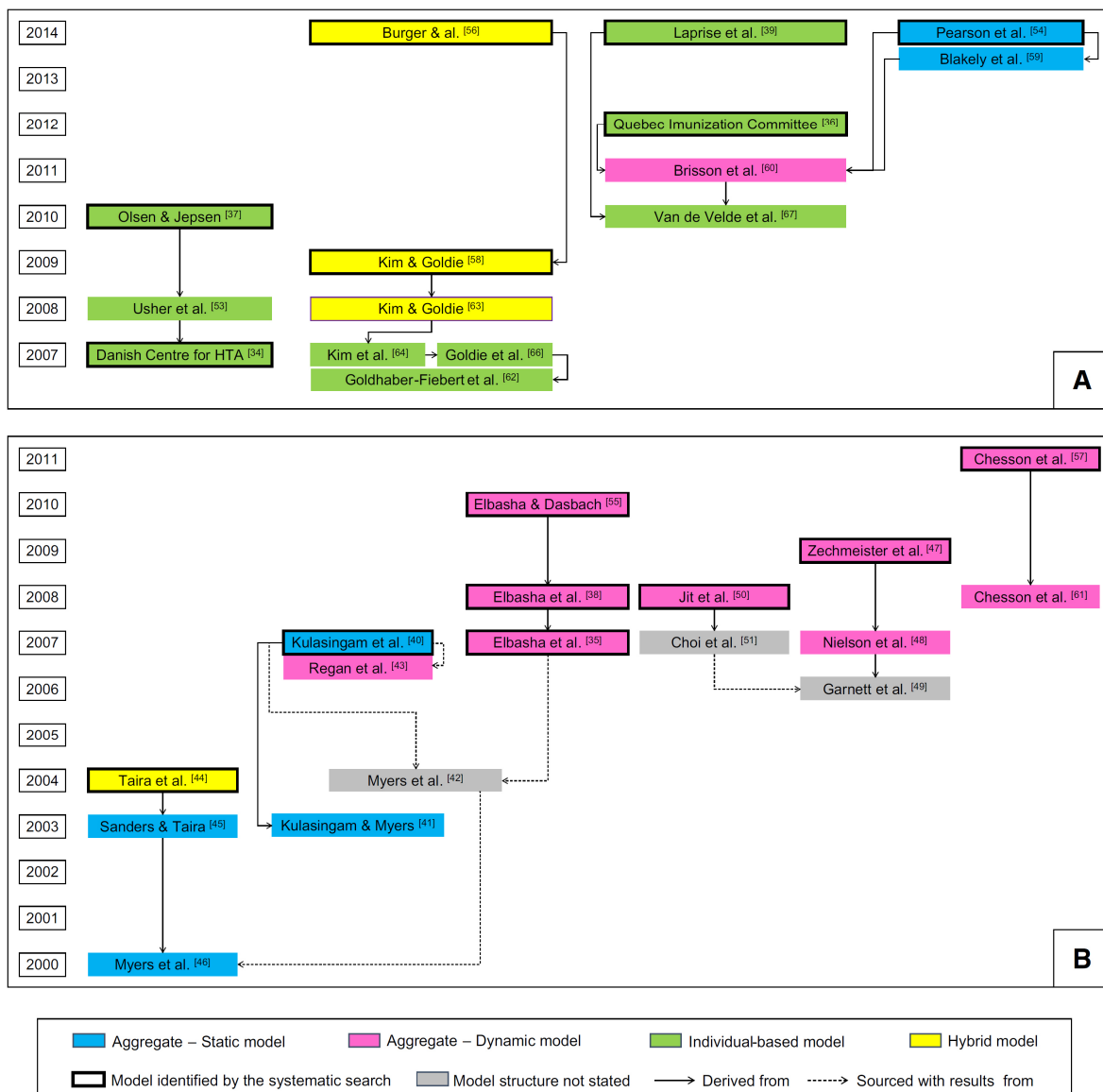
B booster dose, *CU* catch-up, *F* females, *HGAIN* high-grade intraepithelial neoplasia, *HPV* human papillomavirus, *ICER* incremental cost-effectiveness ratio, *LY-g* life-year gained, *M* male, *MSM* men having sex with men, *QALY-g* quality-adjusted life-year gained, *yo* years old, \$ dollar.

5- Discussion

Although the quadrivalent HPV vaccine has now been licensed for use in males, most of the countries did not implement publicly funded HPV vaccination programmes that included males. Part of the explanation is due to uncertainties in natural history of non-cervical HPV-related diseases, vaccine acceptability in males and cost-effectiveness models. Three prior reviews explored the cost-effectiveness of including males to HPV vaccination programme. Marra et al.[71] found four studies assessing male vaccination against HPV and little details were reported since the main focus was cost-effectiveness of female vaccination. Including males increased the cost per QALY gained beyond the traditionally used cut-off of \$50,000 per QALY. The authors concluded that male vaccination was cost-effective for intermediate levels of vaccine efficacy[44]. Seto et al.[28] updated Marra et al.[71] review and found four additional studies. The authors concluded that male vaccination becomes cost-effective for low vaccination coverage in females and high vaccination coverage in males. Jiang et al. [29] performed a critical review of studies exploring the impact of HPV male vaccination. They identified nine cost-effectiveness analyses but heterogeneity among these studies limited conclusions regarding the absolute cost-effectiveness of male vaccination. Nevertheless, they showed that incorporating all HPV-related diseases combined with a suboptimal vaccine coverage rate among females could improve the cost-effectiveness profile of male vaccination. Our systematic analysis identified seven additional studies not included in the aforementioned reviews. We found 2 detailed reports [34,36] and a technical paper[35] affiliated with published studies[37–39] and providing the same conclusions. We also highlighted an additional four recently published models [39,54,56,70]. Altogether 14 original studies have investigated the cost effectiveness of adding males to HPV vaccination programmes [37–40,44,47,50,54–58,69,70].

In the present review, we tried to compare similar studies by classifying them regarding health outcomes and by describing detailed sets (Supplementary material - Table A1). We also traced filiation between the models to find the root-models behind the cost-effectiveness studies (Figure 2). Historically, models assessing the impact of extending HPV vaccination in males only considered cervical cancer as the main health outcomes and that were designed as hybrid models or static models incorporating results derived from dynamic models to evaluate herd immunity[40,44]. Studies using such models found ICERs ranging from \$28,713/QALY-gained to \$554,317/QALY-gained.

Figure 2 - Studies' filiation and model evolution through time



In recent years we have seen the emergence of more complex dynamic models representing specific modelling of sexual interaction that impacts the evolution of HPV prevalence in the simulated population and gives a better monitoring of herd immunity. Targeted epidemiological studies provided data to populate HPV transmission and disease progression models. Population-average models are based on the mass-action principle: individuals are assigned to health state compartments (Susceptible, Infectious, Recovered...) and transitions between them depend on parameter values at the aggregate level. The probability of infection or recovery is a function of the number of susceptible (S), infected (I) and recovered (R) individuals in the population, calculated owing a set of differential equations. Since 2007, population-average dynamic models were designed to describe HPV transmission.

Cost-effectiveness studies deriving from such models showed ICERs ranging from \$28,238/QALY-gained to \$815,653/QALY-gained for adding males to mass vaccination programme. The models providing the most attractive ICERs were those developed by the pharmaceutical company commercializing the quadrivalent vaccine [38,55]. When Elbasha & Dasbach[55] considered all HPV-related diseases, ICER was estimated to be \$28,238/QALY-gained. Compared to a dynamic model developed by Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [57] in the same context and measuring the same health outcomes, results diverged completely, since Chesson et al. [57] found an ICER of \$202,785/QALY-gained. Major differences between the models were related to utilities (for example, local cervical cancer: 0.76 vs 0.36 for 3 years, followed by death), analytic perspective (third party payer vs societal), natural immunity (SIRS vs SIR) and vaccine costs (\$440 vs \$550) and vaccine coverage in females (45% vs 75%) and males (25% vs 75%). Cost-effectiveness studies performed in European settings with dynamic models showed male vaccination to exceed cost-effective thresholds, regardless of the health outcomes included in the analyses [47,50].

In 2007, other types of dynamic models known as individual-based models emerged simultaneously to population-average ones. In these microsimulation models, individuals act autonomously and each transition occurs randomly, allowing for heterogeneity in behavior between individuals. Moreover, individual-based models can keep track of the individual life experiences allowing for targeted public health interventions. Three teams developed such models [34,62,67] and gave birth to eight economic studies evaluating the impact of extending HPV vaccination to males[34,36,37,39,54,56,58] in different settings. Studies using individual-based models showed ICERs ranging from \$25,310 to \$143,168/QALY-gained for extending HPV vaccination programme to include males. In North-America, results from the Canadian individual-based model and the U.S. one were consistent and concluded that HPV vaccination in males was not cost-effective. In Northern Europe, two models are available. Burger et al.[56], using a combination of individual-based and dynamic models, found male vaccination associated with ICERs exceeding the Norwegian cost-effectiveness threshold, unless the vaccine price was less than \$39/dose. Olsen & Jepsen using a specific individual-based model for Denmark[34,37], found that extending the vaccination programme to include males would be a cost-effective strategy.

A consistent result from the review is the lower limit of ICERs estimation, irrespective of modelling approach and outcomes included in the analyses, standing around \$25,000/QALY-gained. Upper limits of ICERs decreased when including further outcomes, dropping from an

average of \$500,000/QALY-gained when only cervical cancer is considered to an average of \$150,000/QALY-gained when all HPV-related diseases are included (table 1).

To date, cost-effectiveness analyses focusing on general population (few proportion of MSM) or exclusively heterosexual population found that expanding HPV vaccination to males is rarely a cost-effective strategy. Within the 12 studies evaluating the cost-effectiveness of HPV vaccination in such populations, only five found cost-effective males adding to a pre-adolescent females vaccination programme, under certain conditions. Nevertheless, cost-effectiveness models are populated with several parameters including infection transmission, vaccine efficacy and duration of protection, vaccine coverage and participation to screening. These parameters are rarely available and assumptions were formulated. Real life data and more transparency in calibration procedures are needed.

Multivariate sensitivity analyses are fundamental to take into account uncertainties associated with assumptions on input parameters. Moreover, these inputs combined to model structure make studies comparison harder. New challenges in the health economic field are rising and model comparison is a key point. To explore the influence of model structure on cost-effectiveness results, models can be populated with the same set of inputs and results compared. Such works have recently been performed by Jit et al.[72] who investigated the cost-effectiveness of dropping the third dose of HPV vaccine in 12-year-old females vaccination programme using a UK model[50] and a Canadian model [67] with the same costs and health related utilities. Same experiments were previously conducted in rotavirus transmission field to account for methodological, structural, and parameter uncertainty in decision-analytic Models models[73].

Nevertheless, uncertainty in input parameters leading to variability in model predictions was considered in some cost-effectiveness studies. Some authors constructed several possible meta-scenarios from combinations of assumptions on the natural history of HPV infection and the cost of health service and benefits gained using a range of possible values for epidemiological and economic parameters [39,50]. Moreover, most of the authors considered parameter uncertainty surrounding model predictions by reporting uncertainty intervals in their sensitivity analyses[39,50,54,55,58,61].

Additionally, the present review confirms drivers of cost-effectiveness of male vaccination highlighted in previous modelling studies. ICERs improved when all HPV-related diseases were considered since more benefits of vaccination were captured. Vaccination strategy (number of doses, vaccination programme implementation and age at vaccination) directly

influenced the vaccination costs and impacted ICERs. Unlike the bivalent vaccine, the quadrivalent HPV vaccine provides additional protection against the development of precancerous anal lesions, anal cancer and anogenital warts in males aged 16 to 26 years. As considering more diseases directly impacts the ICER, some cost-effectiveness studies including head and neck cancers as additional health outcomes in the analysis, found more attractive ICERs associated with male vaccination[55,63,74]. In the recent paper by Olsen & Jorgensen[74] (published further to our data analysis), ICER associated with males vaccination highly raised from €41,636/QALYg to €276,642/QALYg (2012 values) when protection against head and neck cancers was excluded.

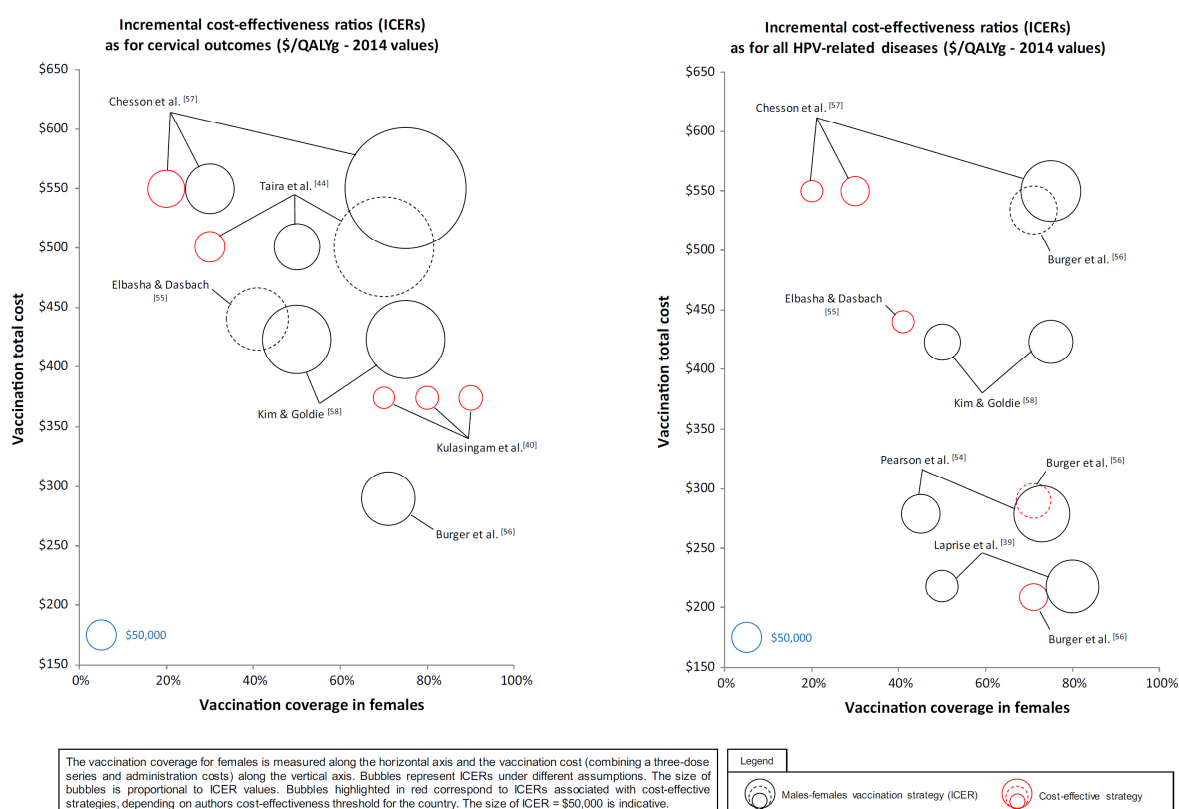
To date, HPV vaccines are licensed to prevent genital warts and cervical, vulvar, vaginal and anal cancers. If we restrict our analysis to models considering HPV-related outcomes consistent with quadrivalent vaccine indication, offering a dynamic design and structured with natural immunity (SIS or SIRS), ICERs associated with male vaccination are very high in most of the settings[44,47,58,72] and only Olsen & Jepsen [37] found the strategy cost-effectiveness. Vaccine efficacy is also linked to the number of vaccine doses injected to get full protection and hence influences the vaccination cost. Recent evidence show comparable efficacy of 2-dose and 3-dose vaccination in preventing HPV-related diseases[75]. Olsen & Jorgensen [74] found attractive ICERs with 2-dose vaccination programmes, unlike Laprise et al. [39] who showed that vaccinating males with two doses was not cost-effective in comparison to girls-only vaccination, under most scenarios investigated. In the perspective of large-scale publicly funded vaccination programmes, most of the governments negotiate vaccine prices with suppliers and these costs are rarely available to the public. Recent evidence shows that a three-dose regimen vaccination programme targeting pre-adolescent females and males would be cost-effective in most high-income countries, if vaccine costs can be obtained for less than a tender price ranging between \$40 and \$80[39,54,56].

Vaccine coverage rate also played a major role since incremental impact of vaccinating males depends on uptake and catch up in females, with ICERs decreasing with increasing female coverage.

Figure 3 shows that vaccine coverage in females below 40% provides very attractive ICERs associated with male vaccination, regardless the model design, inputs and health outcomes considered. These results become heterogeneous for high vaccine coverage in females (i.e. over 70%). When considering all-HPV related diseases, almost all studies found ICERs exceeding cost-effectiveness thresholds. These results are consistent with those of

effectiveness models. Brisson et al.[60] reported that vaccinating 12-year-old females leading to 70% coverage reduced by 64% the overall population prevalence of HPV-16/18. Extending the vaccination to include males (70% coverage in both genders) provided only an additional 24% decrease of HPV-16/18 prevalence. Therefore, at higher coverage rates, including males was less cost-effective than increasing coverage in females.

Figure 3 - Evolution of ICERs with vaccine coverage in females and vaccine costs



Nevertheless, increasing female participation to the HPV vaccination programme requires substantial resources and political will. These elements are seldom considered when comparing vaccination strategies and related costs are assumed to be null, which is far from reality. Marginal costs of increasing vaccine uptake depend on the already achieved coverage and might be different between genders. Bogaards et al. [76] addressed this issue and found that the allocation that achieves the largest reduction in the population prevalence of HPV infection for a fixed amount of vaccine is not necessarily the most attractive from an economic point of view. For lower vaccination coverage levels (i.e., <50%), extending the vaccination programme to include males becomes cost-effective[55,57] since additional

health outcomes are prevented in males but also in unvaccinated females having heterosexual relationships with vaccinated males, by mechanism of herd immunity. However, these arguments are based on the assumption of homogenous mixing between sexual partners. Yet, the majority of reviewed modelling studies assumed proportional and assortative mixing in sexual partner choice and sexual behavior. Smith and Canfell[77] examined the incremental benefits of adding males to HPV vaccination programmes, if factors influencing vaccine uptake also influence partner choice. They found that including males in vaccination programmes tends to concentrate disease in particular subgroups, even if uptake is uniform in males.

Another sub-population excluded from herd benefits of females-only vaccination is the MSM. Most of the reviewed models assumed no herd-protection from females-only vaccination to MSM. Herd-protection to MSM is only included in scenarios with male vaccination, potentially over estimating the impact of including males in vaccination programmes. Our review found two specific studies using Markov static models to model HPV-related anal cancer and/or genital warts without considering sexual interaction and transmission dynamics in MSM. Even if herd immunity was not considered, both studies concluded that MSM vaccination would be cost-effective under certain assumptions (vaccine efficacy, exposure to vaccine-type HPV...). Kim et al. [69] suggest that HPV vaccination of MSM can protect against cases of vaccine-type anal cancer and genital warts for less than \$50,000/QALY-gained in a range of scenarios of vaccine effectiveness and incidence of anal cancer and genital warts. Deshmukh et al. [70] found that post-treatment adjunct vaccination in HIV-negative older MSM (i.e. aged 27 years or older) can reduce the lifetime risk of anal cancer and is likely to be a cost-effective intervention. Targeted vaccination of MSM seems to be cost-effective, especially if offered to pre-adolescents [69]. However, identifying sexual orientation at 12 years old is not possible and vaccine implementation unachievable. Nevertheless, a recent cost-effectiveness study suggests that offering prevention against vaccine-types to older HIV-negative MSM is still cost-effective under certain assumptions. These conclusions need to be confirmed since the potential benefits were derived from basic Markov models with assumptions in inputs populating these models regarding natural history of HPV infection in anal site, clearance of infection, vaccine efficacy, safety and duration of protection.

6- Conclusion

The major findings of our review are: 1) fourteen studies addressed the question of cost-effectiveness of HPV vaccination in males and most of underlying models are filiated, 2) models offer three major designs (aggregate static, aggregate dynamic and individual-based dynamic) and are not comparable. Recent models are parameter-consuming and data are scarce hence we need to be very careful with assumptions and perform multivariate sensitivity analysis, 3) results of cost-effectiveness studies can be compared when context, population and modelling approach are similar. 4) Extending vaccination to males does not seem to be cost-effective unless all HPV-related diseases are considered, vaccine coverage is below 40% and/or vaccine price is less than \$75. 5) Targeted vaccination of MSM seems to be the best option regarding gender equity and cost-effectiveness. This vaccination is most profitable in Youngers. Nevertheless, identification of the sub-population is not feasible at 12 years old.

Recently, a new nine-valent vaccine targeting HPV-31, 33, 45, 52, and 58 in addition to HPV-6, 11, 16 and 18 showed efficacy in preventing related infections and diseases in female population[78]. Approved by the FDA in December 2014[79], the nine-valent vaccine is recommended by the ACIP since February 2015 for routine vaccination of adolescents aged 11 or 12 years [80]. ACIP also recommends vaccination for 13 to 26 year-old females and 13 to 21 year-old males, not vaccinated previously. This vaccination is also recommended through age 26 years for MSM and for immunocompromised persons (including HIV-infected) if not vaccinated previously. These decisions are motivated by cost-effectiveness studies results (available in ACIP summary report and not yet published). Three models filiated respectively to Chesson et al.[57], Elbasha & Dasbach[55], and Laprise et al.[39] show independently that nine-valent vaccine introduction for both males and females was cost-saving when compared with quadrivalent vaccine for both sexes if differential cost between vaccines was assumed to be \$13 per dose. Nevertheless, base-case strategy was males-females vaccination with quadrivalent vaccine. Cost-effectiveness ratios associated to males-females vaccination with nine-valent in comparison with female-only vaccination were not shown. These recent elements may offer new perspectives to reconsider the cost-effectiveness of extending the HPV mass vaccination to males.

7- References

1. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 2005;32, Supplement:16–24.
2. Schiffman M, Kjaer SK. Natural History of Anogenital Human Papillomavirus Infection and Neoplasia. *JNCI Monogr.* 2003;2003:14–9.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. World Health Organ. Int. Agency Res. Cancer.* 2007;90:1–636.
4. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F12–23.
5. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer.* 2009;124:1626–36.
6. Gillison M. HPV and its effect on head and neck cancer prognosis. *Clin. Adv. Hematol. Oncol. HO.* 2010;8:680–2.
7. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 10:K17–28.
8. Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev. Vaccines.* 2009;8:1663–79.
9. IARC Working Group. Primary end-points for prophylactic HPV vaccine trials. *World Health Organisation;* 2013 Sep.
10. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine.* 2012;30, Supplement 5:F123–38.
11. Lehtinen M, Dillner J. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013;10:400–10.
12. Jit M, Brisson M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *PharmacoEconomics.* 2011;29:371–86.
13. Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, Berkhof J, Diaz M, Kim JJ. Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F157–67.
14. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, et al. Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F139–48.
15. Lehtinen M, Paavonen J. Impact of human papillomavirus vaccination depends on effective vaccination strategy. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer.* 2009;125:1490–1.
16. Stanley M. Perspective: Vaccinate boys too. *Nature.* 2012;488:S10.
17. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Watson M, Lowy DR, Markowitz LE. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine.* 2012;30:6016–9.

18. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032–f2032.
19. Kreuter A, Wieland U. Human papillomavirus-associated diseases in HIV-infected men who have sex with men. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2009;22:109–14.
20. Palefsky JM. Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. *J. Adolesc. Health Off. Publ. Soc. Adolesc. Med.* 2010;46:S12–9.
21. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Vardas E, et al. Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus (Type 6/11/16/18) Vaccine in Males 16 to 26 Years Old. *Clin. Vaccine Immunol. CVI.* 2012;19:261–7.
22. Luyten J, Engelen B, Beutels P. The sexual ethics of HPV vaccination for boys. *HEC Forum Interdiscip. J. Hosp. Ethical Leg. Issues.* 2014;26:27–42.
23. Marty R, Roze S, Bresse X, Largeron N, Smith-Palmer J. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer.* 2013;13:10.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2011;60:1705–8.
25. Wilkinson E. Australia leads way on HPV vaccination in boys. *Lancet Infect. Dis.* 2012;12:831–2.
26. Quinn S, Goldman RD. Human papillomavirus vaccination for boys. *Can. Fam. Physician.* 2015;61:43–6.
27. Impfkommision S. Empfehlung der sächsischen Impfkommision zur Durchführung von Schutzimpfungen im Freistaat Sachsen. 2014.
28. Seto K, Marra F, Raymakers A, Marra CA. The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: a systematic review. *Drugs.* 2012;72:715–43.
29. Jiang Y, Gauthier A, Postma MJ, Ribassin-Majed L, Largeron N, Bresse X. A critical review of cost-effectiveness analyses of vaccinating males against human papillomavirus. *Hum. Vaccines Immunother.* 2013;9:2285–95.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* 2010;8:336–41.
31. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1997;277:1552–7.
32. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2013;16:231–50.
33. Shi L, Hodges M, Drummond M, Ahn J, Li SC, Hu S, et al. Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost-Effectiveness Analyses: An International Perspective: The ISPOR Drug Cost Task Force Report—Part VI. *Value Health.* 2010;13:28–33.

34. National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment. Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) – a health technology assessment. Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment; 2007.
35. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. A multi-type HPV transmission model. *Bull. Math. Biol.* 2008;70:2126–76.
36. Comité sur l'immunisation du Québec, HPV ad hoc scientific committee. HPV Vaccination in Québec: Knowledge Update and Expert Panel Proposals [Internet]. Institut national de santé publique du Québec; Available from: <http://www.santecom.qc.ca/Bibliothequevirtuelle/INSPQ/9782550687573.pdf>
37. Olsen J, Jepsen MR. Human Papillomavirus Transmission and Cost-Effectiveness of Introducing Quadrivalent HPV Vaccination in Denmark. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2010;26:183–91.
38. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg. Infect. Dis.* 2007;13:28–41.
39. Laprise J-F, Drolet M, Boily M-C, Jit M, Sauvageau C, Franco EL, et al. Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: A transmission-dynamic modelling study. *Vaccine.* 2014;32:5845–53.
40. Kulasingam S, Connelly L, Conway E, Hocking JS, Myers E, Regan DG, et al. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex. Health.* 2007;4:165–75.
41. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA.* 2003;290:781–9.
42. Myers ER, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analogue scales versus time trade-off elicitation. *Proc. 21st Int. Papillomavirus Conf. Mex. City.* 2004.
43. Regan DG, Philp DJ, Hocking JS, Law MG. Modelling the population-level impact of vaccination on the transmission of human papillomavirus type 16 in Australia. *Sex. Health.* 2007;4:147–63.
44. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg. Infect. Dis.* 2004;10:1915–23.
45. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg. Infect. Dis.* 2003;9:37–48.
46. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am. J. Epidemiol.* 2000;151:1158–71.
47. Zechmeister I, Blasio BF de, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine.* 2009;27:5133–41.
48. Neilson A, Freiesleben de Blasio B. Economic evaluation of the human papillomavirus (HPV)-vaccination in Norway. *Nor. Knowl. Cent. Health Serv. Oslo.* 2007;
49. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/178–86.

50. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ*. 2008;337:a769.
51. Choi YH, Jit M, Gay N, Cox A, Garnett G, Edmunds WJ. Developing a model of the transmission of HPV and development of HPV-related diseases. 24th Int. Papillomavirus Conf. Clin. Workshop Beijing China. 2007.
52. Choi YH, Jit M, Gay N, Cox A, Garnett GP, Edmunds WJ. Transmission dynamic modelling of the impact of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *Vaccine*. 2010;28:4091–102.
53. Usher C, Tilson L, Olsen J, Jepsen M, Walsh C, Barry M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine in reducing the risk of cervical cancer in Ireland due to HPV types 16 and 18 using a transmission dynamic model. *Vaccine*. 2008;26:5654–61.
54. Pearson AL, Kvizhinadze G, Wilson N, Smith M, Canfell K, Blakely T. Is expanding HPV vaccination programs to include school-aged boys likely to be value-for-money: a cost-utility analysis in a country with an existing school-girl program. *BMC Infect. Dis.* 2014;14:351.
55. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*. 2010;28:6858–67.
56. Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PloS One*. 2014;9:e89974.
57. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine*. 2011;29:8443–50.
58. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ*. 2009;339:b3884.
59. Blakely T, Kvizhinadze G, Karvonen T, Pearson AL, Smith M, Wilson N. Cost-effectiveness and equity impacts of three HPV vaccination programmes for school-aged girls in New Zealand. *Vaccine*. 2014;32:2645–56.
60. Brisson M, van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily M-C. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J. Infect. Dis.* 2011;204:372–6.
61. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2008;14:244–51.
62. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Ortendahl J, Kuntz KM, Goldie SJ, Salomon JA. Modeling human papillomavirus and cervical cancer in the United States for analyses of screening and vaccination. *Popul. Health Metr.* 2007;5:11.
63. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:821–32.
64. Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, et al. Multiparameter Calibration of a Natural History Model of Cervical Cancer. *Am. J. Epidemiol.* 2007;166:137–50.
65. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br. J. Cancer.* 2007;97:1322–8.

66. Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'shea MKH, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*. 2007;25:6257–70.
67. Van de Velde N, Brisson M, Boily M-C. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine*. 2010;28:5473–84.
68. Van de Velde N, Boily M-C, Drolet M, Franco EL, Mayrand M-H, Kliever EV, et al. Population-level impact of the bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccines: a model-based analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012;104:1712–23.
69. Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2010;10:845–52.
70. Deshmukh AA, Chiao EY, Das P, Cantor SB. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-negative men who have sex with men to prevent recurrent high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Vaccine*. 2014;32:6941–7.
71. Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. *PharmacoEconomics*. 2009;27:127–47.
72. Jit M, Brisson M, Laprise J-F, Choi YH. Comparison of two dose and three dose human papillomavirus vaccine schedules: cost effectiveness analysis based on transmission model. *BMJ*. 2015;350:g7584.
73. Postma MJ, Jit M, Rozenbaum MH, Standaert B, Tu H-A, Hutubessy RC. Comparative review of three cost-effectiveness models for rotavirus vaccines in national immunization programs; a generic approach applied to various regions in the world. *BMC Med*. 2011;9:84.
74. Olsen J, Jørgensen TR. Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost Eff. Resour. Alloc.* 2015;13:4.
75. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Ferguson M, Peters K, Dionne M, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum. Vaccines Immunother.* 2014;10:1155–65.
76. Bogaards JA, Kretzschmar M, Xiridou M, Meijer CJLM, Berkhof J, Wallinga J. Sex-specific immunization for sexually transmitted infections such as human papillomavirus: insights from mathematical models. *PLoS Med*. 2011;8:e1001147.
77. Smith MA, Canfell K. Incremental Benefits of Male HPV Vaccination: Accounting for Inequality in Population Uptake. *PLoS ONE*. 2014;9:e101048.
78. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:711–23.
79. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV [Internet]. 2014 [cited 2015 Mar 27]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>
80. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2015;64:300–4.

8- Supplementary material

Figure A1 – Literature search strategy and papers selection check-list

Literature search	Criteria for papers selection
<p>Research Algorithm (Boolean)</p> <p>#1 "Papillomavirus" [TITLE-ABS-KEY] #2 "Human*" [TITLE-ABS-KEY] #3 #1 AND #2 #4 "Men" [TITLE-ABS-KEY] #5 "Male*" [TITLE-ABS-KEY] #6 "Boy*" [TITLE-ABS-KEY] #7 #4 OR #5 OR #6 #8 #3 AND #7 #9 "Vaccin*" [TITLE-ABS-KEY] #10 "Immunization" [TITLE-ABS-KEY] #11 #9 OR #10 #12 #8 AND #11 #13 "Cost" [TITLE-ABS-KEY] #14 "Effectiveness" [TITLE-ABS-KEY] #15 #13 AND #14 #16 "Cost-effectiveness" [TITLE-ABS-KEY] #17 #15 OR #16 #18 #12 AND #17 #19 "English" [LANGUAGE] #20 "French" [LANGUAGE] #21 #19 OR #20 #22 #18 AND #21 #23 "2004" [PDAT] : "2014" [PDAT] #24 #22 AND #23 #25 "Article" [DOCTYPE] #26 "Review" [DOCTYPE] #27 #25 OR #26 #28 #24 NOT #27</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Quantitative analysis • Cost-effectiveness analysis • Boys vaccination • Original contributions • High-income countries • Study quality assessment criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Study design and model choice • Pertinence of the choice of parameters • Internal validity (sensitivity analysis+++) • Criteria related to statistical methods
	<p>Selected papers analysis check-list</p> <ul style="list-style-type: none"> • First autor, Year of publication • Population (country) • Sexual orientation • Model structure • Natural immunity • Vaccine type • Vaccine efficacy • Duration of protection (waining) • Age at vaccination • Vaccine coverage • Cervical cancer screening coverage • Health outcomes • Price of vaccination • Discount rate • Comparators • ICER • Direct and hidden costs • Utilities • Sensitivity analysis • Perspective • Time horizon • External validity

Figure A2 - Cost-effectiveness results of reviewed studies regarding public health perspective

Preventive strategy	Health outcome	Studies and model structures	Vaccine coverage	Vaccination cost	Compared strategies	ICER as for outcomes (US\$ 2014 values)
Boys vaccination as a suppletive strategy to girls- only vaccination	Cervical Cancer	Burger et al. [56]	71%	\$290	12FM vs. 12F	\$158,013/QALY-gained
		Kim & Goldie [54]	75%	\$423	12FM vs. 12F	\$341,178/QALY-gained
		Taira et al. [44]	70%	\$501	12FM+B22FM vs. 12F+B22F	\$554,317/QALY-gained
		Chesson et al. [57]	75%	\$550	12FM+CU13-26F vs. 12F+CU13-26F	\$815,653/QALY-gained
		Elbasha & Dasbach [55]	F:41% - M:25%	\$440	9-26FM vs. 9-26F	\$214,913/QALY-gained
		Zechmeister et al. [47]	65%	\$495	12FM+B22FM vs. 12F+B22F	\$426,898/LY-gained
		Danish Centre for Health Technology Assessment [54]	70%	\$562	12FM vs. Cervical screening	\$23,900/LY-gained
		Kulasingam et al. [40] Regan et al. [43]	80%	\$374	12FM vs. 12F	\$28,713/QALY-gained
Boys vaccination in the perspective of direct benefits to males	Cervical Cancer + Genital Warts	Kim & Goldie [58]	75%	\$423	12FM vs. 12F	\$223,307/QALY-gained
		Chesson et al. [57]	75%	\$550	12FM+CU13-26F vs. 12F+CU13-26F	\$479,731/QALY-gained
		Elbasha & Dasbach [55]	F:41% - M:25%	\$440	9-26FM vs. 9-26F	\$75,963/QALY-gained
		Elbasha et al. [35]	70%	\$436	12FM+CU12-24FM vs. 12F+CU12-24F	\$50,669/QALY-gained
		Jit et al. [50]	80%	\$444	12FM vs. 12F+CU12-25F	\$301,580/QALY-gained
		Olsen & Jepsen [37]	70%	\$562	12FM vs. Cervical screening	\$25,310/QALY-gained
	All HPV-related diseases	Kim & Goldie [58]	75%	\$423	12FM vs. 12F	\$104,519/QALY-gained
		Burger et al. [56]	71%	\$290	12FM vs. 12F	\$65,269/QALY-gained
		Chesson et al. [57]	75%	\$550	12FM+CU13-26F vs. 12F+CU13-26F	\$202,785/QALY-gained
		Elbasha & Dasbach [55]	F:41% - M:25%	\$440	9-26FM vs. 9-26F	\$28,238/QALY-gained
		Laprise et al. [39]	80%	\$218	12FM vs. 12F	\$143,168/QALY-gained
		Pearson et al. [54] Brisson et al. [50]	73%	\$298	12FM vs. 12F	\$173,805/QALY-gained
Boys vaccination in specific populations (MSM)	HGAIN + Anal Cancer	Deshmukh et al. [69]	100%	\$543	27M (or older) vs. No vaccination	\$94,743/QALY-gained
	Anal Cancer + Genital Warts	Kim [39]	50%	\$588	12M vs. No vaccination	\$17,970/QALY-gained

Legend
Aggregate - Static model Aggregate - Dynamic model Individual-based model Hybrid model Cost-effective strategy

M=Males, F=Females, B=Booster dose, CU=catch-up.

3- Mise en perspective

L'investigation des bases de données documentaires suivant les standards de référence (PRISMA Statment)²¹³ a permis d'identifier 218 publications sur le sujet dont 15 articles publiés dans des revues à comités de lecture et deux rapports institutionnels répondant aux critères d'inclusion.²¹⁴⁻²³⁰ Trois études présentaient des redondances avec des études déjà considérées et ont finalement été exclues.^{217,218,225} Les données des 14 études finalement sélectionnées ont été extraites et analysées suivant une grille de lecture répondant aux critères de qualité du CHEERS statement.²³¹ Le coût-efficacité de la vaccination est mesuré à travers le rapport différentiel coût-résultats (RDCR) qui mesure le coût de chaque année de vie ajustée par sa qualité (QALY) gagnée grâce à l'extension de la vaccination des hommes en plus de celle des femmes.²³² La stratégie vaccinale est coût-efficace si le RDCR qui lui est associé est inférieur à une valeur-seuil qui traduit le prix implicite de la propension à payer de la collectivité pour un QALY. Si certains pays affichent un intervalle pour ce seuil (£20000-£30000 pour la Grande-Bretagne ou encore \$50000-\$100000 pour les États-Unis), la France ne propose pas de valeur pour ce seuil.²³³

Neuf études ont été réalisées en Amérique du Nord (États-Unis et Canada)^{214,216,218,221,222,224,225,227,229}, cinq en Europe (Danemark, Grande-Bretagne, Autriche et Norvège)^{217,219,220,223,226} et deux en Océanie (Australie et Nouvelle-Zélande)^{215,228}. Treize études portaient sur des populations exclusivement hétérosexuelles^{214-224,226,228}, deux sur des populations d'hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH)^{229,230} et deux concernaient la population générale (principalement hétérosexuelle avec une faible part d'HSH)^{225,227}. Des disparités sont retrouvées entre les études dans la formulation des hypothèses considérées pour l'analyse de l'impact vaccinal en termes de pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus, de structure du modèle de transmission de l'infection, d'implémentation des interventions préventives (vaccination anti-HPV et dépistage du cancer du col), d'efficacité vaccinale, de couverture vaccinale et de coûts associés aux interventions ainsi qu'aux états sanitaires.

Huit études ont évalué le rapport coût-efficacité de la vaccination des garçons en complément de la vaccination de masse des filles en considérant le cancer du col utérin comme unique pathologie engendrée par l'infection par les papillomavirus.^{214,215,217,220-222,224,226} En fonction des études, les hypothèses formulées pour la couverture vaccinale se situent entre 65 % et 80 % sauf pour Elbasha et Dasbach²²² qui ont considéré la couverture vaccinale réellement observée aux États-Unis estimée à 41 % chez les femmes et 25 % chez les hommes. Le coût

total de la vaccination varie entre les études de \$290 à \$562 (valeurs du dollar américain pour l'année 2014). L'introduction de la vaccination est majoritairement paramétrée à l'âge de 12 ans^{215,217,221,226} avec la possibilité d'un rattrapage jusqu'à 26 ans²²⁴ ou l'injection d'une dose de rappel à 22 ans^{214,220}. Néanmoins, Elbasha et Dasbach²²² considèrent une stratégie vaccinale entre 9 et 26 ans (bornes autorisées par l'AMM du vaccin). Malgré des structures différentes du modèle de transmission (dynamique^{220,222,224} versus hybride^{214,221,226}), six études retrouvent des RDCR au-delà des \$200 000/QALY-gagné situant l'extension de la vaccination anti-HPV aux hommes au-dessus du seuil de coût-efficacité. Kulasingam *et al.*²¹⁵ grâce à un modèle statique alimenté pour l'impact de la vaccination par les résultats d'un modèle dynamique de Regan *et al.*²³⁴ retrouvent un RDCR favorable à \$28 713/QALY-gagné et concluaient que l'extension de la vaccination aux hommes est susceptible d'être une stratégie coût-efficace si la morbidité est considérée (QALY gagnés) mais pas si la mortalité associée au cancer du col utérin est prise en compte (années de vie gagnée). Quant au modèle individu-centré présenté par le Danish Centre for Health Technology Assessment²¹⁷, un RDCR très favorable est retrouvé mais les stratégies comparées opposaient la vaccination des garçons à l'âge de 12 ans au dépistage du cancer du col (sans vaccination des jeunes filles). Ainsi, toutes les études médico-économiques basées sur la vaccination des hommes comme stratégie supplétive à la vaccination des filles concluent que l'extension de la vaccination aux garçons n'est pas coût-efficace.

Six études médico-économiques se sont intéressées à la vaccination des hommes contre les papillomavirus avec le cancer du col utérin et les verrues génitales comme pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus.^{216,219,221-224} Les hypothèses relatives à la couverture vaccinale se situent entre 70% et 80% pour les différentes études sauf pour Elbasha et Dasbach²²² (41% chez les femmes et 25% chez les hommes). Le coût total de la vaccination varie entre \$423 et \$562 suivant les études. La vaccination est proposée à l'âge de 12 ans dans la plupart des études^{216,219,221,223,224} avec la possibilité d'un rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans,²¹⁶ 25 ans,²¹⁹ ou 26 ans,²²⁴ sauf pour Elbasha et Dasbach²²² qui choisissent une stratégie vaccinale entre 9 et 26 ans. Quatre études coût-efficacité concernaient les États-Unis. Les deux études (s'appuyant sur des modèles dynamiques) proposés par l'industriel à l'origine du vaccin (MerckTM) retrouvent des RDCR par QALY gagnés en faveur d'une stratégie coût-efficace (entre \$50 000 et \$75 000) alors que, pour des hypothèses similaires, l'étude de l'Université de Harvard²²¹, utilisant un modèle hybride, retrouve un RDCR au-dessus des \$200 000 et celle du Center for Disease Control (CDC)²²⁴, basée sur un modèle

dynamique, retrouve un RDCR dépassant les \$450 000. En Grande Bretagne, Jit *et al.*²¹⁹ jugent l'extension de la vaccination anti-HPV peu coût-efficace car les RDCR par QALY gagnés estimés pour cette stratégie dépassent les \$300 000. Olsen et Jepsen retrouvent un RDCR de \$25 310/QALY-gagné pour le Danemark mais leur scénario de base comprend le dépistage du cancer du col seul (sans y associer la vaccination des filles). L'ensemble de ces éléments va à l'encontre de l'extension de la vaccination contre les papillomavirus aux hommes.

Six études ont considéré l'analyse coût-efficacité de la vaccination des hommes et des femmes comparativement à la vaccination des femmes seules en incluant l'ensemble des pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus (cancer du col utérin, cancer du canal anal, cancer de la vulve, cancer du vagin, cancer du pénis, cancer de l'oropharynx, verrues génitales, papillomatose respiratoire récurrente).^{221,222,224,226-228} La couverture vaccinale varie entre 71% et 80% suivant les contextes sauf pour Elbasha et Dasbach²²² (41% chez les femmes et 25% chez les hommes). Les hypothèses concernant le coût total de la vaccination varient entre \$218 et \$550. La vaccination est administrée à l'âge de 12 ans^{221,224,226-228} avec la possibilité d'un rattrapage jusqu'à l'âge de 26 ans²²⁴, sauf pour Elbasha et Dasbach²²² qui proposent la vaccination entre 9 et 26 ans. Aux États-Unis, les résultats de l'étude proposé par MerkTM retrouvent un RDCR de \$28 238/QALY-gagné alors que ceux du CDC et de l'Université d'Harvard dépassent le seuil de coût-efficacité (>\$100 000) malgré la prise en compte de l'ensemble des pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus. Les mêmes constats sont faits au Canada grâce à un modèle individu-centré qui retrouve un RDCR de \$143 168/QALY-gagné. En Nouvelle-Zélande, Pearson *et al.*²²⁸ utilise un modèle statique alimenté pour l'impact de la vaccination par les résultats d'un modèle dynamique de Brisson *et al.*²³⁵ et concluent que l'extension de la vaccination anti-HPV aux hommes n'est pas coût-efficace (RDCR de \$173 805/QALY-gagné). En Europe, Burger *et al.*²²⁶ adaptent le modèle hybride de Kim et Goldie²²¹ pour le contexte norvégien et trouvent que la vaccination anti-HPV des hommes associée à celle des femmes est coût-efficace (RDCR de \$65 269/QALY-gagné).

Deux études médico-économiques portaient sur la vaccination anti-HPV des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH).^{229,230} Kim²²⁹ envisage la vaccination comme une stratégie de prévention primaire avec pour pathologies prises en compte le cancer du canal anal et les verrues ano-génitales. Pour une vaccination à l'âge de 12 ans avec une couverture vaccinale estimée à 50 %, il retrouve un RDCR de \$17 970/QALY-gagné, ce qui

représente une stratégie très coût-efficace. Deshmukh et *al.*²³⁰ envisagent la vaccination des HSH séronégatifs pour l'infection par les VIH comme une stratégie de prévention secondaire de la récurrence des lésions pré-néoplasiques de haut grade du canal anal. Ils proposent une vaccination à l'âge de 27 ans ou plus pour un coût total de la vaccination de \$543 par personne pour un schéma complet. Le RDCR associé à cette stratégie est de \$94 743/QALY-gagné.

Un résultat est constamment retrouvé dans cette revue de la littérature. Il correspond à la valeur de la limite inférieure du RDCR qui se situe autour de \$25 000/QALY-gagné quel que soit la structure du modèle ou les pathologies prises en compte. La valeur de la limite supérieure des RDCR va dépendre du nombre de pathologies considérées passant de \$500 000/QALY-gagné en moyenne lorsque le cancer du col utérin est considéré seul, à \$150 000/QALY-gagné en moyenne lorsque l'ensemble des pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus est pris en compte.

De plus, cette revue confirme les paramètres influençant le rapport coût-efficacité de la vaccination des hommes, retrouvés dans des études précédentes.^{236,237} Les RDCRs s'améliorent lorsque l'ensemble des pathologies liées à l'infection par les HPV est pris en compte, car plus de bénéfices associés à la vaccination sont pris en compte. D'ailleurs, les études incluant les cancers oropharyngés dans les pathologies protégées par le vaccin (hors AMM), retrouvent des RDCRs très attractifs pour la vaccination des hommes.^{221,222,238} Une récente étude médico-économique par Olsen et Jorgensen²³⁸ rapporte que le RDCR associé à la vaccination des garçons augmente considérablement suivant l'intégration des cancers oropharyngés passant de €41 636/QALYg à €276 642/QALYg (valeurs du dollars américain pour l'année 2012). Actuellement, les vaccins anti-HPV ont obtenu l'AMM pour la prévention des verrues génitales, et des cancers du col utérin, de la vulve, du vagin et du canal anal. Lorsque l'analyse est restreinte aux modèles médico-économiques prenant en compte les pathologies pour lesquelles le vaccin quadrivalent a l'AMM, présentant une structure dynamique et intégrant l'immunité naturelle (susceptible–infectieux–susceptible or susceptible–infectieux–retiré–susceptible), les RDCRs associés à la vaccination des hommes se révèlent très élevés dans la plupart des contextes.^{214,219–221}

Par ailleurs, la stratégie de vaccination anti-HPV (nombre de doses administrées, mode d'implémentation du programme de vaccination, âge à la vaccination, etc.) influence directement les coûts de la vaccination impactant les RDCRs. Des données récentes ont montré une efficacité comparable du schéma vaccinal à deux doses au schéma à trois doses

dans la prévention des pathologies secondaires à l'infection par les HPV.²³⁹ Olsen et Jorgensen²³⁸ retrouvent des RDCRs très attractifs avec un programme vaccinal associant les hommes et les femmes pour un schéma à deux doses, contrairement à Laprise *et al.*²²⁷ qui trouvent que l'extension de la vaccination à deux doses aux garçons est moins coût-efficace que la vaccination des filles seule, dans la plupart des scénarii investigués.

Par ailleurs, la leçon à tirer des expériences étrangères en termes d'implémentation de la vaccination consiste à privilégier une vaccination de masse en milieu scolaire.^{31,240} Outre l'atteinte d'une couverture vaccinale optimale, cette stratégie offre la possibilité aux gouvernements de négocier le prix du vaccin. L'analyse de la littérature montre qu'un programme vaccinal ciblant les hommes et les femmes et basé sur un schéma vaccinal à trois doses est susceptible d'être coût-efficace dans la plupart des pays développés si le prix de la dose vaccinale se situe entre \$40 et \$80.²²⁶⁻²²⁸

La couverture vaccinale joue également un rôle majeur puisque l'impact incrémental de la vaccination des hommes dépend de la couverture vaccinale des femmes. Les RDCRs décroissent lorsque la couverture vaccinale des femmes augmente. Lorsque la couverture vaccinale chez les femmes est au-dessous de 40 %, les RDCRs associés à la vaccination des hommes se révèlent attractifs, quel que soit la structure du modèle, les paramètres introduits ou les pathologies considérées. Ces résultats deviennent plus hétérogènes lorsque la couverture vaccinale chez les femmes dépasse les 70 %.

Néanmoins, malgré une couverture vaccinale élevée, un autre problème se pose et concerne les populations HSH qui ne bénéficient pas de l'immunité de groupe apportée par la vaccination exclusive des femmes. Dans cette revue de la littérature, deux études ont évalué la vaccination spécifique de ces populations et l'ont trouvée coût-efficace. Kim²²⁹ suggère que la vaccination des HSH peut protéger des cancers du canal anal ainsi que des verrues génitales pour moins de \$50 000/QALYg dans la plupart des scénarii. Deshmukh et al.²³⁰ trouvent que la vaccination anti-HPV en prévention secondaire chez les HSH plus âgés (27 ans ou plus) mais toujours séronégatifs pour l'infection par le HIV, peut réduire le risque de cancer du canal anal et est susceptible d'être une stratégie coût-efficace.

En conclusion, l'état actuel des connaissances plaide en faveur d'une vaccination ciblée des HSH, particulièrement en période de pré-adolescence. Néanmoins, l'identification de l'orientation sexuelle à l'âge de 12 ans n'est pas possible et l'implémentation de la vaccination à cet âge semble difficile. Au-delà de cet âge, une étude rapporte que la vaccination des HSH séronégatifs pour l'infection par le VIH, continue à être une stratégie

coût-efficace sous certaines conditions. Ces résultats devraient être validés par des études médico-économiques supplémentaires.

IV- Évaluation de l'impact épidémiologique de la vaccination contre les papillomavirus humains en France - Étude préliminaire par la modélisation de l'histoire naturelle de l'infection par les papillomavirus

1- Contexte et motivation de l'étude

La modélisation permet d'étudier la résultante des choix individuels sur la population globale, de préciser les conséquences à long terme de la vaccination de masse, et d'aider au choix du calendrier vaccinal.²⁴¹ Les modèles mathématiques ont contribué à évaluer la vaccination des jeunes filles, en complément du dépistage du cancer du col utérin, dans plusieurs pays.^{242–244} Ils ont également participé à mesurer l'impact différentiel sur la survenue de cancers et sur la qualité de vie des vaccins bivalent et quadrivalent.^{245–247}

Suite aux résultats d'efficacité vaccinale mis en évidence dans les essais cliniques et avant de pouvoir mesurer directement l'impact populationnel de la vaccination HPV, différents modèles mathématiques ont été employés dans plusieurs pays.²⁴⁸ Les modèles disponibles dans la littérature rapportent un impact bénéfique de la vaccination sur les pathologies secondaires à l'infection par les HPV et concluent que la vaccination des jeunes filles est coût-efficace dans la plupart des pays.^{242–244} Malgré la cohérence des prédictions des modèles qui retrouvent systématiquement des effets directs bénéfiques de la vaccination HPV, des incertitudes demeurent concernant l'impact en population de la protection croisée de la vaccination, de l'immunité de groupe qu'elle engendre et de la couverture vaccinale nécessaire pour l'observer.^{235,249,250} S'il est attendu que les résultats issus des études d'impact en population divergent des résultats optimaux des essais cliniques, les données recueillies dans plusieurs pays vaccinant les jeunes filles contre les HPV ont montré un impact bénéfique de la vaccination sur l'infection par les HPV, les condylomes et les lésions précancéreuses, dès les premières années qui suivent l'introduction de la vaccination, avec un impact d'autant plus marqué et précoce que les taux de couverture vaccinale atteints sont élevés.¹⁷³ De plus, l'aptitude des vaccins HPV à réduire les risque d'infection pour les individus non vaccinés par immunité de groupe est fortement suggéré, en particulier dans des études conduites dans des pays où la couverture vaccinale dépasse les 50%. Néanmoins, ces résultats sont rarement retrouvés dans les pays où la couverture vaccinale est faible.¹⁷³ Les modèles disponibles dans la littérature semblent confirmer l'existence d'une immunité de grégaire significative (6%-36%), malgré l'existence de nombreuses incertitudes, concernant notamment la durée de l'immunité naturelle et la probabilité de transmission des infections.^{234,251–254} Cette immunité de groupe apparaît plus importante pour des couvertures vaccinales intermédiaires, comprises

entre 50 et 70 %.^{251,253} De nombreuses précautions doivent cependant être prises lors de l'analyse des résultats des modèles de transmission de l'infection et d'évaluation médico-économique.

L'histoire naturelle de l'infection génitale par les papillomavirus est systématiquement modélisée comme une succession de transitions entre états sanitaires mutuellement exclusifs.²⁵⁵ En fonction de la question de recherche, du type de modèle et des données disponibles, les états sanitaires peuvent être multipliés, de façon à intégrer différents niveaux de détails tels que les caractéristiques sociodémographiques des individus, le génotype de papillomavirus infectant ou le stade des lésions néoplasiques. Les individus sont assignés à des compartiments représentant différents états sanitaires et les transitions entre ces compartiments dépendent de plusieurs paramètres. L'estimation de l'impact de la vaccination anti-HPV va dépendre de la structure du modèle et des paramètres introduits dans le modèle pour décrire la dynamique des contacts sexuels (hétérogénéité des comportements, homophilie lors des appariements), la transmissibilité de l'infection, la durée de la protection naturelle et l'efficacité du vaccin.²⁵⁵⁻²⁵⁷

La littérature s'accorde à décrire quatre dimensions à prendre en compte lors de l'analyse et de la construction des modèles : l'interaction des populations au sein du modèle (modèles dynamiques versus statiques), le renouvellement des générations (modèles ouverts versus fermés), la gestion des probabilités de transition (modèles stochastiques versus déterministes), et le degré de granularité du comportement simulé (modèles agrégés versus individus-centrés).²⁵⁵ Les modèles statiques n'autorisent pas les interactions entre les individus d'où une force d'infection constante au cours du temps. Les modèles dynamiques consistent à diviser la population en autant de compartiments que d'états cliniques et à connecter ces compartiments entre eux par des flux d'individus²⁵⁸. La force d'infection varie au cours du temps en fonction de l'état du système²⁵⁹. L'introduction de la vaccination va baisser la prévalence de l'infection par les génotypes vaccinaux au sein de la population modifiant ainsi le risque individuel d'exposition à l'infection au cours du temps⁴⁶. Une partie de la population non vaccinée se trouvera protégée de l'infection par simple mécanisme d'immunité de groupe²⁵¹. Ce processus ne pourra pas être capté par les modèles statiques qui ne modélisent pas les interactions entre les individus. Les modèles dynamiques sont donc à privilégier pour évaluer l'immunité grégaire. Une fois les états sanitaires définis, se pose la question de la gestion des probabilités de transition entre chaque état. Les modèles déterministes sont les plus communs dans le champ des infections sexuellement transmissibles. Les événements qui s'y produisent

suivent des valeurs fixes. Basés sur un système d'équations différentielles, ces modèles décrivent le comportement moyen au sein du compartiment.²⁵⁸ La prise en compte des caractéristiques des individus simulés (âge, sexe, niveau d'activité sexuelle, etc.) est possible mais nécessite un système complexe d'équations intégro-différentielles difficiles à résoudre et un très grand nombre de paramètres à estimer.²⁶⁰ Les modèles stochastiques, quant à eux, permettent, pour chaque individu, d'intégrer ses différentes caractéristiques afin de modéliser sa probabilité de passage d'un état sanitaire à un autre. Du point de vue de la granularité, la plupart des modèles retrouvés dans la littérature sont de type agrégé.^{255,259} Les effectifs sont enregistrés dans chaque compartiment au cours du temps et les transitions entre les compartiments dépendent des valeurs des paramètres du système global. Si plusieurs paramètres peuvent être introduits, la complexité de ce type de modèles le rend souvent difficile à manier. Au contraire, les modèles de micro-simulation sont basés sur l'individu dont les caractéristiques conditionnent la transition entre les différents compartiments avec une stochasticité qui lui est intrinsèque. Outre la possibilité d'introduire de l'hétérogénéité dans la description du comportement de la population simulée, ce type de modèles permet de garder en mémoire le comportement de chaque individu, permettant ainsi de cibler les interventions préventives.²⁵⁵

Concernant la structure générale des modèles, trois types de compartiments (états sanitaires) sont souvent décrits : S pour *Susceptible*, I pour *Infected* et R pour *Recovered*. Le nombre de compartiments va dépendre de la prise en compte de l'immunité naturelle ainsi que de son caractère temporaire ou permanent. Le modèle SIS suppose que l'infection ne procure aucune immunité ; le modèle SIR que l'infection induit une immunité permanente ; alors que le modèle SIRS correspond à un modèle hybride. Les incertitudes liées à l'existence et à la durée de l'immunité naturelle induite par l'infection par les papillomavirus est traduite par la variété des modèles disponibles dans la littérature. La comparaison de modèles de structures différentes calibrés sur les données australiennes retrouve des résultats très différents. Pour une même efficacité (95%) et couverture vaccinale (80%), la diminution de prévalence des infections par les HPV vaccinaux au sein de la population non vaccinée est estimée à 3 % avec un modèle SIR contre 30 % avec un modèle SIS.²⁵⁴ Si ces résultats semblent privilégier une structure SIS pour le modèle de transmission de l'infection par les papillomavirus, des modèles plus récents rapportent que la structure la plus vraisemblable serait de type SIR avec une probabilité élevée de transmission et une durée d'immunité naturelle longue.^{252,253,257}

Dans le cas de l'infection aux papillomavirus humains (HPV), l'impact épidémiologique de la vaccination est directement lié aux interactions sexuelles. Une bonne connaissance des dynamiques d'appariement et d'acquisition de nouveaux partenaires est donc essentielle à la compréhension de l'histoire naturelle de l'infection aux HPV puisque le mode de contamination se fait quasi exclusivement par voie sexuelle.²⁶¹ Les modèles d'interactions sexuelles avec choix du partenaire disponibles dans la littérature sont classiquement focalisés sur les unions maritales.^{262,263} Un des premiers modèles à avoir intégré la dynamique des partenariats est celui de Bearman *et al.*²⁶⁴ qui se sont intéressés aux réseaux affectifs et sexuels des lycéens américains. Néanmoins, le formalisme statique de ce modèle et sa focalisation sur les préférences d'interactions sexuelles des adolescents rendent son extrapolation difficile pour les générations plus âgées. Alam *et al.*²⁶⁵ proposent un modèle d'interactions sexuelles décrivant les préférences masculines en Afrique sub-saharienne, dans le cadre de la modélisation de l'infection à VIH. Cependant, le recrutement de nouveaux partenaires n'est pas adapté au contexte européen. Knittel *et al.*²⁶⁶ proposent un modèle individu-centré d'interactions sexuelles à partir de données américaines de comportements sexuels autres que les unions officielles. Néanmoins, ce modèle impose plusieurs hypothèses sur les paramètres et ne permet pas un bon ajustement aux données. D'autres modèles développées dans la perspective d'évaluer l'impact de la vaccination HPV comportent une partie relative à la modélisation des interactions sexuelles.^{236,267} La plupart réduisent cette partie du modèle à une calibration de l'incidence d'infection aux HPV.²⁶⁸ Certains modélisent un comportement moyen pour chaque compartiment dans le cadre d'un modèle dynamique agrégé, basé sur les matrices de contact formalisées par Anderson et May.²⁶⁹ Ces modèles compartimentaux habituels ne sont pas les plus adaptés dans cette configuration. Le choix d'un modèle individu-centré s'explique par l'existence de nombreuses sources d'hétérogénéité concernant les comportements sexuels, le potentiel carcinogène des différents génotypes de HPV ou encore les comportements individuels vis-à-vis des mesures de prévention primaire (vaccination prophylactique contre les HPV) et secondaires (dépistage du cancer du col utérin) des pathologies liées à l'infection par les HPV. Van de Velde *et al.*²⁵¹ innove en proposant une modélisation individu-centrée des interactions sexuelles responsables de l'infection aux HPV. Cependant, les données de biographie sexuelle utilisées pour alimenter leur modèle sont limitées et issues des cliniques de vénérologie, les obligeant à formuler des hypothèses fortes sur les interactions sexuelles.²⁷⁰ Pourtant, ces données sont essentielles à la compréhension des données de prévalence et d'incidence des infections par les HPV observées chez les femmes, notamment de plus de

35 ans.^{271,272} L'acquisition de l'infection lors de nouveaux partenariats est confirmée par l'incidence élevée de l'infection chez les femmes déclarant un nombre élevé de partenaires récents.^{271,273,274} Néanmoins, un nombre élevé de partenaires vie-entière est également associé à une augmentation de l'incidence des infections par les HPV.^{271,274,275} Cette association serait expliquée soit par la réactivation d'une infection latente, soit par l'augmentation de la charge virale au-delà du seuil de détection chez des femmes présentant une exposition cumulative. Le nombre de partenaires vie-entière caractériserait ainsi la probabilité d'exposition antérieure à l'infection par les HPV.²⁷¹

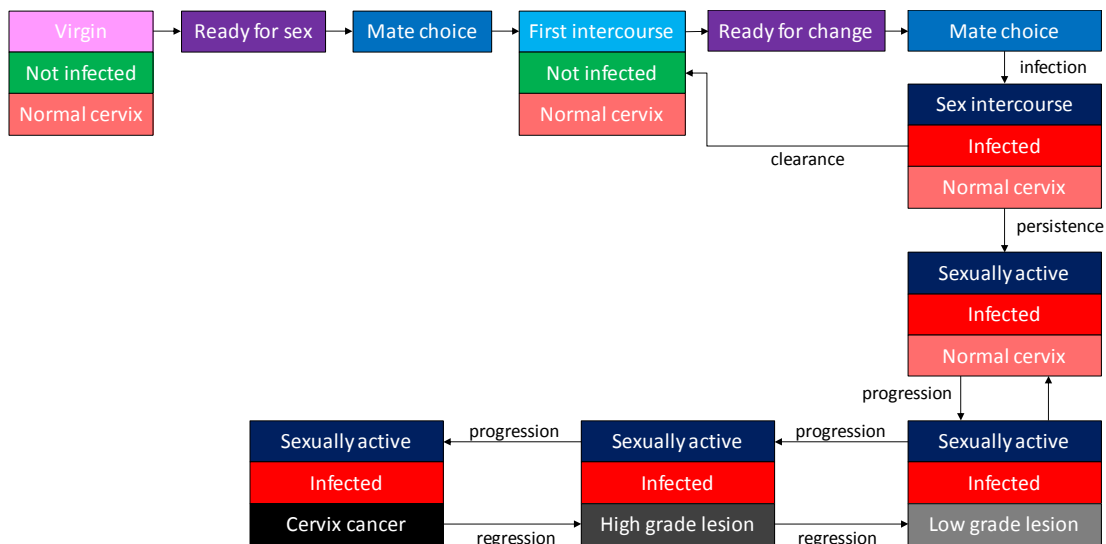
L'ensemble de ces constats a motivé la conception d'un modèle individu-centré d'histoire naturelle de l'infection génitale par les papillomavirus spécifique au contexte français, appuyé sur des données détaillées décrivant les partenariats sexuels dans la population générale.

2- Structure du modèle

Notre modèle de simulation vise à décrire la vie sexuelle d'individus hétérosexuels monogames recrutant des partenaires dans une population fermée depuis l'initiation sexuelle.

L'histoire naturelle de la vie sexuelle est modélisée en trois étapes : l'initiation sexuelle, le choix du partenaire sexuel en vue de l'appariement, et le recrutement de nouveaux partenaires sexuels. Chaque individu simulé est initialement vierge, non infecté et sain de toute lésion. À partir d'un âge qui lui est spécifique, il devient *appétent* à initier sa vie sexuelle. Il se met alors *en quête* d'un partenaire du sexe opposé, intégrant ainsi le « *marché d'appariement* ». Une procédure d'appariement contrôle le choix du partenaire et la mise en contact sexuel. Les procédures contrôlant les transitions entre les différents états sont détaillées ultérieurement. La transmission des papillomavirus survient au décours d'un rapport sexuel avec un partenaire infecté. L'individu assure la clairance virologique grâce à son immunité adaptative. Dans les cas où l'infection reste persistante, une atteinte des tissus biologiques est possible avec soit l'apparition de verrues ano-génitales, soit l'évolution progressive vers des lésions néoplasiques. La Figure 1 illustre ce modèle en prenant pour exemple un individu de sexe féminin depuis son initiation sexuelle jusqu'à l'apparition du cancer du col utérin (Figure 1).

Figure 1 – Modélisation de l'histoire naturelle de l'infection génitale aux papillomavirus humains



Dans la conception de ce modèle, trois étapes ont été nécessaires : 1) l'estimation des mécanismes d'acquisition de partenaires sexuels dans la population, 2) la simulation réaliste de ces comportements et 3) la superposition de la dissémination des HPV à ces simulations. Après avoir décrit les données utilisées pour les comportements sexuels, nous détaillons ces trois étapes.

3- Contribution : Estimation du profil d'acquisition de partenaires sexuels

Le travail présenté ici décrit la première étape du développement de la plateforme de transmission des infections aux papillomavirus. Il s'agit d'une version finalisée du modèle d'acquisition de partenariats sexuels au cours du temps à partir d'une analyse en variables latentes. Des modèles de mélange de lois sont utilisés pour la modélisation de l'acquisition de nouveaux partenaires en combinant des données de biographie sexuelle incluant l'âge au premier rapport, le nombre cumulé de partenaires, et le nombre de partenaires acquis au cours des douze derniers mois. Ces modèles permettent d'identifier de manière robuste les profils de comportements sexuels au sein de la population.²⁷⁶ Cette classification en niveaux d'activité sexuelle permettra d'identifier les profils à risque d'infections sexuellement transmissibles.²⁷⁷ Elle sera également un apport pour la modélisation du processus d'appariement. Outre la différence d'âge entre candidats potentiels lors de l'appariement, l'appartenance aux différents clusters d'activité sexuelle devrait intervenir lors du choix du partenaire, l'appariement étant généralement assumé assortatif.²⁷⁸

La contribution est présentée sous la forme d'un article, telle qu'elle sera valorisée. L'article est présenté ici dans sa version anglaise. Il est destiné à une revue internationale anglophone à comité de lecture.

Profiles of sexual partners' acquisition with age in the general population: a latent class analysis

1- Introduction

The acquisition of new sexual partners allows the spread of sexually transmitted infections (STI) transmission in populations. As mathematical modelling is increasingly used to compare interventions and identify their shortcomings, it is all the more important to characterize how many and when new partners are acquired.¹ Yet, the making-up of sexual partnerships is a complex process, involving individual characteristics of the two partners, such as gender, age and level of sexual activity.²⁻⁴

As of now, the most common choice to describe partner acquisition has been to split the population according to the incidence of new sex partners. For example, Yorke *et al.*⁵ showed that the persistence of gonorrhea could be explained if the population was split in a 'core-group' with a high rate of sex-partner change relative to others. Such descriptions have been quantitatively refined using data from population studies.⁶ Turner *et al.*⁷ split the population in four classes based on the quartiles of the number of new partnerships per year, while White *et al.*⁸ adopted a six-classes descriptions. Van de Velde *et al.*⁹ used quartiles of the lifetime cumulative partners' number stratified to define four sexual activity levels and computed the actual number of new partners by averaging the number of new sexual partners recruited by members in this class over the last year.

Importantly, these models are structured according to the rate of new partner acquisition, but do not allow for a change in this rate with age. Yet, this information could be critical in STIs which are chronic or occur repeatedly, since interventions like vaccination could change risk over one's lifetime. Direct observation of profiles of partner acquisition with age is however impossible for want of longitudinal data on the build-up of sexual partnerships. On the contrary, cross-sectional surveys on sexual behavior often report dated events like age at first partnership, 'incidence' data like number of new partners in a recent period of time and 'prevalence' data like the lifetime cumulative number of partners since the first one.^{2,4,10} There are methodological challenges in the collection and interpretation of each type of data: it is thought that dated events occurring once in a lifetime, for example the date of first sexual partnership, are reported reliably.¹¹ On the contrary, cumulative quantities, such as the number of partners, may be more prone to recall bias. Their accuracy tends to worsen for long

periods (for example lifetime) compared to recent and limited-in-time periods.^{11,12} To overcome the limitation of each data, a joint analysis could be used to identify profiles of partner acquisition with age in the general population. A statistical model makes it possible to link these data subject to the hypothesis that profiles of partner acquisition are stable in the population over time.

In the present work, we describe a method to estimate sexual partner acquisition with age using data collected in a cross-sectional sample, linking number of new partners to the lifetime cumulative number of partners. A by-product of this approach is the possibility to examine the agreement of these data. Finally, we explore the existence of different patterns of partner acquisition using mixture models to recover latent profiles and improve description of sexual behaviour in the general population.¹³

2- Material and methods

The Social Context of Sexuality (SCS) study has been described in detail elsewhere.^{14,15} In summary, a random sample of the French population was interviewed by telephone and asked to report several characteristics regarding sexual behavior. Here, we used for each participant the age at first sexual intercourse, the cumulated number of partners at the age of survey (lifetime partners) and number of partners during the 12 months preceding the survey (recent partners). Sampling weights have been computed to match the French population characteristics. Here, we included only opposite-sex contacts in individuals aged 18-45 years old. The 1% individuals reporting the highest number of lifetime partners (> 60) and the 1% reporting the youngest age at first intercourse (<13 years old) were excluded as outliers.¹²

2.1- Modeling partner acquisition with age

We describe a joint model for analyzing age at first sexual partnership, number of new partnerships in the last year and cumulated incidence of sexual partnerships over time. For age at first sexual partner acquisition, we use a parametric “time to event” analysis, where persons who did not report having a first partner are censored at their age at the time of the interview. Here, we fit a Weibull distribution with density function f_γ and cdf F_γ to A_0 the age at first sexual partnership, characterized by parameter γ (shape and scale). We introduce the indicator variable s taking value 1 if a first partnership had been observed at the time of study and 0 otherwise.

Estimating the rate of new partner acquisition with age after the first one requires taking into account age A at the time of the survey completion. We denote $N_{A|A_0}$ the cumulative number

of partners up to age A and Z_A the number of partners in the last year. Denoting Y_a for the (unobserved) number of new partners recruited at age a not including the first one, the cumulative number of partners was $N_{A|A_0} = 1 + \sum_{A_0 \leq a \leq A-1} Y_a + Z_A$. We assumed independent Poisson distributions for Y_a with $E(Y_a) = \beta_a$, so that β_a is the mean number of new partnerships formed at age a . Therefore, $Z_A = Y_A$ is Poisson distributed with mean β_A and $N_{A|A_0} - 1$ is also Poisson distributed with mean $\mu_{A|A_0} = \sum_{A_0 \leq a \leq A} \beta_a$.¹⁶ For a parsimonious description, the mean number of new partners per year was described by a set of 6 β_a values, one for each age interval in [13-17],[18-22],[23-27],[28-32],[33-37],[38-45].

2.2- Profiles of sexual partner acquisition with age

We hypothesized the existence of several profiles of sexual partner acquisition in the population, each defined by a particular choice of β_a and γ . To estimate the parameters and the frequency of each profile, we used an EM algorithm that is well suited to mixture problems.¹⁷

We analyzed the data in 3 ways:

- “joint” model: Writing $N_{A-1|A_0} = N_{A|A_0} - Z_A$, we modelled the pair $(Z_A, N_{A-1|A_0} - 1)$ as independent Poisson random variables. The log-likelihood was $\log L(\pi, \beta) = \sum_i (n_i - z_i) \log \sum_{j=1}^K \pi_j \mu_{i,j} - \sum_{j=1}^K \pi_j \alpha_j \mu_{i,j} - \log(n_i - z_i)! + z_i \log \sum_{j=1}^K \pi_j \sum_{a=1}^6 \beta_{j,a} d_{i,a} - \sum_{j=1}^K \pi_j \sum_{a=1}^6 \beta_{j,a} d_{i,a} - \log z_i! + \log f_\gamma(A_{0,i})^{s_i} (1 - F_\gamma(A_i))^{1-s_i}$

where π_j was the frequency of profile j with $\beta_{j,a}$ the corresponding parameters, $x_{i,a}$ the number of person-years spent in age interval a by individual i , z_i was the number of new partners in the last year, $d_{i,a}$ was 1 in the current age class and 0 otherwise and $\mu_{i,j} = \sum_{a=1}^6 \beta_{j,a} (x_{i,a} - d_{i,a})$ the expected number of partners up to age $A-1$.

- “under-reporting”: We allowed for “under-reporting” of the cumulative number of partners by a fraction α . Therefore, we assumed $E(N_{A-1|A_0} - 1) = \alpha \mu_{A|A_0}$ with $0 < \alpha < 1$.

- “over-reporting”: We allowed for “over-reporting” of incident partners, i.e. $E(Z_A) = \frac{1}{\alpha} \beta_A$ with $0 < \alpha < 1$. Note that the fit of this model, as measured by the BIC, is always the same as that of the “under-reporting” model described above, although interpretation is different.

The β s were constrained for positivity for estimation. We explored up to five latent classes to preserve interpretability and computed the Bayesian Information Criterion for each number of latent classes.¹⁸ For each individual, we predicted the cumulated number of partners to assess

goodness of fit. We also computed the mean number of new partners in the last year for comparison to the number reported in the interview. All computations were performed in R.¹⁹

3- Results

3.1- Sexual history of participants

Table 1 summarizes the data for the 4589 women and 3793 men included in the analyses. All participants but 5.3% in women and 3.8% in men reported a first sexual partner, the age at first sexual partner acquisition ranging from 13 to 39 years old, with an average of 17.9 in women and 17.1 for men. The cumulative number of partners increased with age, up to 4.5 (SD=7.6) for women and 10.6 (SD=17.8) for men in their forties. On the contrary, the number of new partners in the last year decreased with age. The standard deviations were large for all quantities, indicating a large heterogeneity in these quantities in the population.

3.2- Lifetime cumulative number of partners and number of partners in the last year

A striking feature in **Table 1** is that, based on the number of new partners reported for each year of age, the cumulative number of partners overall should be larger than reported. For example, a man having a first partner at 18 years old should have had, by age 42, an average number of partners equal to $1 + 1.13 \times 5 + 0.72 \times 5 + 0.49 \times 5 + 0.23 \times 5 + 0.15 \times 5 = 14.6$. However, the reported cumulated number was only 10.6 in men of this age. In women, a difference in the same direction was observed, with an expected cumulated 7.0 partners compared with 4.5 reported.

The joint model helped quantify these differences. A good fit was obtained for the cumulative number of partners in men and women using the “joint” model (**Figure 1**, bottom). The estimated age at first sexual partnership was 17.5 in men and 18.1 in women. As above, the estimated numbers of new partners per year (β_a) in this model were less than reported: for example, we estimated an average 0.6 new partners/year in the 18-22 years old men when they reported 1.1, and likewise in women (0.3 estimated versus 0.5 observed). The models allowing for under or over reporting provided a better fit overall, as measured by BIC (**Table 2**). In the “under-reporting” model the number of incident partners matched that reported, but only if one-half of the actual number of partners were reported (i.e. $\alpha = 50\%$ under-reporting in both genders). In other words, the actual cumulative number of partners at age 42 was 18.6 rather than 10.6 in men and 8.8 rather than 4.5 in women (**Figure 1**, bottom, dashed lines). In the “over-reporting” model, the fit to the cumulated number of partners was

obtained if the reported number of new partners in the last year was double the actual number of new partners.

3.3- Profiles of partner acquisition with time

Allowing for several profiles of partner acquisition (PPA) led to increasingly better fit to the data, as did under/over reporting (**Table 2**). In both genders, the improvement in BIC was large for initial splits but decreased afterwards.

Figure 2 shows the predicted profiles of cumulative numbers of partners in males and females as a function of age, estimated from the joint model for 5 PPAs. **Table 3** and **Table 4** provide a detailed summary of the identified profiles for men and women. We first focus on the results from the “joint model”, and comment differences with “over/under-reporting in the following paragraph.

In men, the average age at first sexual partnership ranged between 15.7 and 24.9 years old in the different profiles (**Table 3**). The PPAs mostly reflected the cumulative number of partners, with well separated profiles. Thirty-eight percent (38%) of the population was found in the most common profile (PPA1) for a cumulative number of partners of 9.2 at age 42. The second most common PPA (PPA2, 27%) totaled 2.8 partners at age 42, while PPA3 (21%) totaled 19 partners at age 42. The PPA with the smallest cumulative number of partners (1.6–PPA4) corresponded to 7.1% of the population, with an average first sexual contact at age 25 years old. The last and less common PPA (PPA5 – 6.5%) corresponded to the largest number of partners (36 partners by age 42). In all PPAs but PPA2, partners acquisition showed continuing accrual with age. PPA2 was more staggered, with 2 separate phases of partner acquisition (13-17 and 23-32) interspersed with age ranges with less new partners.

In women, the age at first sexual partnership ranged from 16.7 to 21 (**Table 4**). The most common PPA corresponded to 38.9% of the population and totaled 4.4 partners by age 42. In this PPA, the rate of partner acquisition was low after age 22 until an extra increase in the last age class (38-42). Approximately one fourth of the population (24.0%) belonged to a PPA with 1.1 partners at age 42 (PPA2), which was the second most common. Among the three other PPAs, PPA3 was similar to PPA1, with cumulative number of 5.8 partners, but partner acquisition remained large in the age range 23-32 before decreasing. The last two PPAs corresponded to profiles with more partners, one totaling 13.1 (11.5%) and the other 13.9 (6.3%), with continuous accrual throughout life. The main difference between these two last PPAs was age at initial partnership, 16.7 years old versus 21.

3.4- Under and Over-reporting

In all the analyses reported above, there remained discrepancies between the fitted cumulative number of partners and the number of new partners in the last year. Allowing for differential reporting between the cumulative number of partners and the number of partners in the last year improved the fit of the model (**Table 2**). The results of these analyses are reported in **Table 3** and **Table 4**. The identified PPAs were roughly similar in frequency in women. In men, the 2 most common PPAs changed frequencies in the over/under reported models, with the most common becoming second and the other way round. In both genders, the cumulative number of partners was affected by taking under/over-reporting into account. In women, the estimated amount of under/over-reporting was large in all PPAs, ranging from 26 to 66%. For example, in PPA4, the cumulative number of partners almost doubled, from 13.1 to 25.6 in 42 years old. As a consequence, the predicted profiles changed, with more cumulative partners predicted (**Suppl. Info**). In men, this was especially true for PPA2, where reconciling number of new partners and lifetime cumulative numbers required considering that only 1 partner out of 4 was actually reported in the cumulative data. The discrepancies were smaller in the other PPAs and the 2 most extremes PPA in men (PPA4 & PPA5) even indicated very good agreement between cumulative and new partners data.

4- Discussion

Here, we have proposed a methodology to analyze jointly all the data likely to have been collected in sexual behavior studies: age at first partnership, cumulative numbers of partners and number of new partners in the last year. We identified several profiles allowing a finer description of sexual behaviors, and evidenced discrepancies in cumulative numbers and number of new partners.

The identified PPAs were better separated in men than in women. In both genders, a PPA was identified with a little more than one partner: This corresponded to 10% in males and 20% in females. The PPAs with many sexual partners were more different according to genders: In men, one PPA showed a large number of partners, with up to 36 cumulative number of partners at age 42: in this PPA, a first sexual partner was acquired at a young age and new partners were acquired throughout life. Such profiles were also seen, albeit to a lesser extent in women. In the 5 PPA analysis reported here, no PPA described women with a very large number of partners. However, in the model with 4 PPAs, there was a PPA with a large number of partners in women (20 at age 42). In most PPAs, and especially in women,

acquisition of new partners was larger before 30, except for PPAs with a large number of partners, where the rate of recruitment remained large over time.

Allowing for under/over-reporting always improved the fit to the data. This suggests that the data reported for cumulative number of partners and partners in the last year are not always consistent, since cumulating “last year” data over time always led to a larger cumulative number of partners than actually reported. Sexual behavior surveys based on retrospective self-reports may be subject to sampling bias, recall bias or intentional misreporting.²⁰ Lifetime reports and long-time recall of a number of outcomes have sometimes been judged unreliable.^{11,12} Here, this would lead to favor the “under-reporting” hypothesis. This is comforted by the existence of PPAs where both types of report are in agreement, showing that the result is not a systematic outcome of the method for analysis. The immediate consequence is that the actual cumulative number of partners would be larger than usually reported, as shown in **Table 3** and **Table 4**. Profiles identified in women suggested more substantial mismatch between cumulative and new partners. Gender discrepancies in self-reported sexual biography are consistently found in surveys.^{15,20,21} Previous research identified response bias as the most likely explanation to the gender gap.²² Our analyses are consistent with such under-reporting. Accounting for under-reporting as we did was however not sufficient to reduce this gender gap. For example, the – corrected for under-reporting – average cumulative number of partners in the female population at age 42 in the 5 PPA model was 8.9 (rather than 5.5 without under-reporting), but while this number was closer to the average 10 partners reported by men, this was not close to the 15 partners in men – corrected for under-reporting.

In our modelling approach, the natural history of sexual life was modeled as the recruitment of new partners after sexual initiation. We only modelled partner acquisition, rather than partnership formation and dissolution,²³ as the data did not inform on the duration of partnerships. A strong hypothesis was stationarity of PPAs with time, i.e. that neither their proportion nor their characteristics would change with time. Partner recruitment and sexuality were evidenced to be stable during adolescence and young adulthood.^{14,24} This seems to be a reasonable hypothesis, as the age at first intercourse has been relatively constant since the 1970s, between 17 and 18 years old in both genders, and the lifetime cumulative number of partners in men has also been almost the same in the repeated surveys.^{15,25} This number has however been increasing in women, although this is generally attributed to changes in reporting rather than to actual changes in behavior.^{15,26} If new partners per year were reported more truthfully, then our approach helped recover more consistent estimates of cumulative

numbers. We also limited the analysis to the 18-42 years old, born after the 70s, expecting that stationarity would be acceptable over this 30 year period. While it would be possible to modify the method to take into account non-stationarity, this would require analyzing several cross-sectional studies at the same time to separate age and period effects.

Using mixture models allowed recovering several PPAs, but was not exempt of problems. The first was that no clear number of PPAs could be selected on statistical grounds, as allowing more PPAs always improved model fit. Another, more subtle difference was that quantitative differences between PPAs could be limited: for example, in the women's analysis, several PPAs corresponded with similar behaviors (f.e. PPA4 and 5), although taking into account under-reporting nuanced this conclusion.

Data provided by SCS study report sexual behaviors of a representative sample of the French population and permit to model partner recruitment through the lifetime, knowing the age at first intercourse, the age at the time of survey and the total number of partners. The recruitment rate of new sexual partners varies between individuals. Finite mixture modelling allows considering this behavioral heterogeneity with a proper description of well-defined profiles of sexual activity, stable over time.

Our analysis provides several profiles of partner acquisition that may be used to realistically simulate sexual networks in population. It also pointed out the possibility to identify discrepancies in reported data that could help reduce bias in population estimates.

5- Tables and figures

Table 1 - Sexual biography elements provided by SCS survey

Age	Women			Men		
	Number (N)	Cumulated number of partners* Mean+/-SD	New partners preceding year* Mean+/-SD	Number (N)	Cumulated number of partners* Mean+/-SD	New partners preceding year* Mean+/-SD
18-22	647	2.81+/-5.19	0.47+/-1.53	601	5.36+/-10.6	1.13+/-2.94
23-27	783	4.44+/-8.82	0.47+/-1.48	590	9.08+/-21.2	0.72+/- 2.18
28-32	898	4.26+/-8.68	0.17+/-0.70	748	9.05+/-19.9	0.49+/-1.49
33-37	1234	4.93+/-9.43	0.11+/-0.49	1020	8.71+/-18.0	0.23+/-0.95
38-42	767	4.49+/-7.62	0.17+/-0.58	633	10.58+/-17.8	0.15+/-0.60

** in those who reported a first partner*

Table 2 : Model fit as a function of the number of PPAs (BIC)

number of PPA	Men		Women	
	Joint	under/over-reporting	joint	under/over-reporting
1	175415	173934	134404	133492
2	139390	137508	111826	110563
3	128697	127680	107859	107106
4	126085	125587	104877	104383
5	124422	124171	104022	103411

Table 3 : Profiles of Partner Acquisition (PPA) with age in Men

Men															
	Joint					Under-reporting§					Over-reporting§				
PPA	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Freq (%)	38.1	27.4	20.8	7.1	6.5	25.4	32.7	22.8	12.6	6.5	25.4	32.7	22.8	12.6	6.5
Age 1 st	16.8	18.0	15.7	24.9	16.4	16.9	17.4	15.7	21.2	16.7	16.9	17.4	15.7	21.2	16.7
partner															
% reported															
incident	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	139%	384%	136%	100%	109%
cumulative	100%	100%	100%	100%	100%	72%	26%	74%	100%	92%	100%	100%	100%	100%	100%
New partners/year															
13-17	0.44	0.25	0.51	0.0	2.97	0.01	4.7	0.76	0.00	3.32	0.01	1.22	0.56	0.00	3.05
18-22	0.50	0.02	1.6	0.0	3.49	0.70	0.49	2.11	0.00	3.79	0.51	0.13	1.56	0.00	3.48
23-27	0.34	0.14	0.99	0.0	1.39	0.16	0.64	1.14	0.06	1.41	0.12	0.17	0.84	0.06	1.30
28-32	0.42	0.16	0.47	0.08	1.03	0.99	0.04	0.55	0.09	1.12	0.71	0.01	0.41	0.09	1.02
33-37	0.19	0.00	0.13	0.11	1.70	0.31	0.01	0.15	0.06	1.76	0.22	0.00	0.11	0.06	1.62
38-42	0.13	0.00	0.39	0.01	0.35	0.15	0.01	0.37	0.01	0.36	0.11	0.00	0.27	0.01	0.33
Cumulative number of partners*															
17	1.4	0.7	2.1	0.1	4.7	0.6	7.5	2.8	0.2	5.3	0.6	2.4	2.3	0.2	4.9
22	4.0	1.3	9.8	0.3	17.7	4.2	10.2	12.8	0.4	19.5	3.3	3.4	9.7	0.4	18.0
27	5.7	1.9	14.4	0.5	23.4	5.0	13.3	18.2	0.8	25.4	3.9	4.2	13.6	0.8	23.4
32	7.7	2.7	16.7	0.9	27.7	9.8	13.5	20.8	1.3	30.0	7.3	4.2	15.6	1.3	27.6
37	8.6	2.8	17.3	1.4	34.7	11.3	13.6	21.5	1.6	37.2	8.4	4.2	16.1	1.6	34.3
42	9.2	2.8	19.1	1.6	36.1	12.0	13.6	23.3	1.7	38.7	9.0	4.2	17.4	1.7	35.6

* averaged over age at first partner distribution § PPAs were ordered to match those in the Joint model

Table 4 : Profiles of Partner Acquisition with age in Women

Women															
	Joint					Under-reporting					Over-reporting				
PPA	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Freq (%)	38.9	24.0	19.3	11.5	6.3	37.7	25.1	21.7	8.3	7.2	37.7	25.1	21.7	8.3	7.2
Age 1 st	16.8	19.6	18.9	16.7	21.0	16.8	18.7	20.0	16.8	20.8	16.8	18.7	20.0	16.8	20.8
partner															
% reported															
incident	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	256%	384%	156%	227%	151%
cumulative	100%	100%	100%	100%	100%	39%	26%	64%	44%	66%	100%	100%	100%	100%	100%
New partners/year															
13-17	0.37	0.06	3.46	0.00	0.83	1.30	0.31	4.45	0.00	1.80	0.50	0.08	2.86	0.00	1.18
18-22	0.29	0.00	0.22	0.33	3.03	0.54	0.00	0.65	0.85	4.97	0.21	0.00	0.42	0.37	3.27
23-27	0.04	0.02	0.18	1.07	1.05	0.18	0.12	0.20	2.29	1.56	0.07	0.03	0.13	1.00	1.02
28-32	0.04	0.00	0.19	0.32	0.07	0.09	0.00	0.23	0.76	0.04	0.03	0.00	0.14	0.33	0.03
33-37	0.03	0.00	0.04	0.19	0.73	0.05	0.01	0.04	0.35	0.48	0.02	0.00	0.03	0.15	0.31
38-42	0.16	0.00	0.04	0.52	0.34	0.22	0.00	0.05	0.73	0.20	0.09	0.00	0.03	0.32	0.13
Cumulative number of partners*															
17	1.5	0.3	1.9	0.8	0.6	3.1	0.5	3.2	0.8	0.9	1.7	0.3	2.2	0.8	0.6
22	3.0	0.8	3.5	2.6	5.7	5.9	1.1	6.6	5.2	8.2	2.9	0.9	4.6	2.8	5.5
27	3.2	1.1	4.4	7.9	8.8	6.8	1.7	7.6	16.5	12.6	3.2	1.2	5.3	7.7	8.5
32	3.4	1.1	5.4	9.5	9.2	7.2	1.7	8.7	20.2	12.9	3.4	1.2	6.0	9.4	8.8
37	3.6	1.1	5.6	10.5	12.4	7.4	1.8	8.9	22.0	15.1	3.5	1.2	6.1	10.1	10.3
42	4.4	1.1	5.8	13.1	13.9	8.5	1.8	9.2	25.6	16.0	3.9	1.2	6.3	11.7	10.9

* averaged over age at first partner distribution § PPAs were ordered to match those in the Joint model

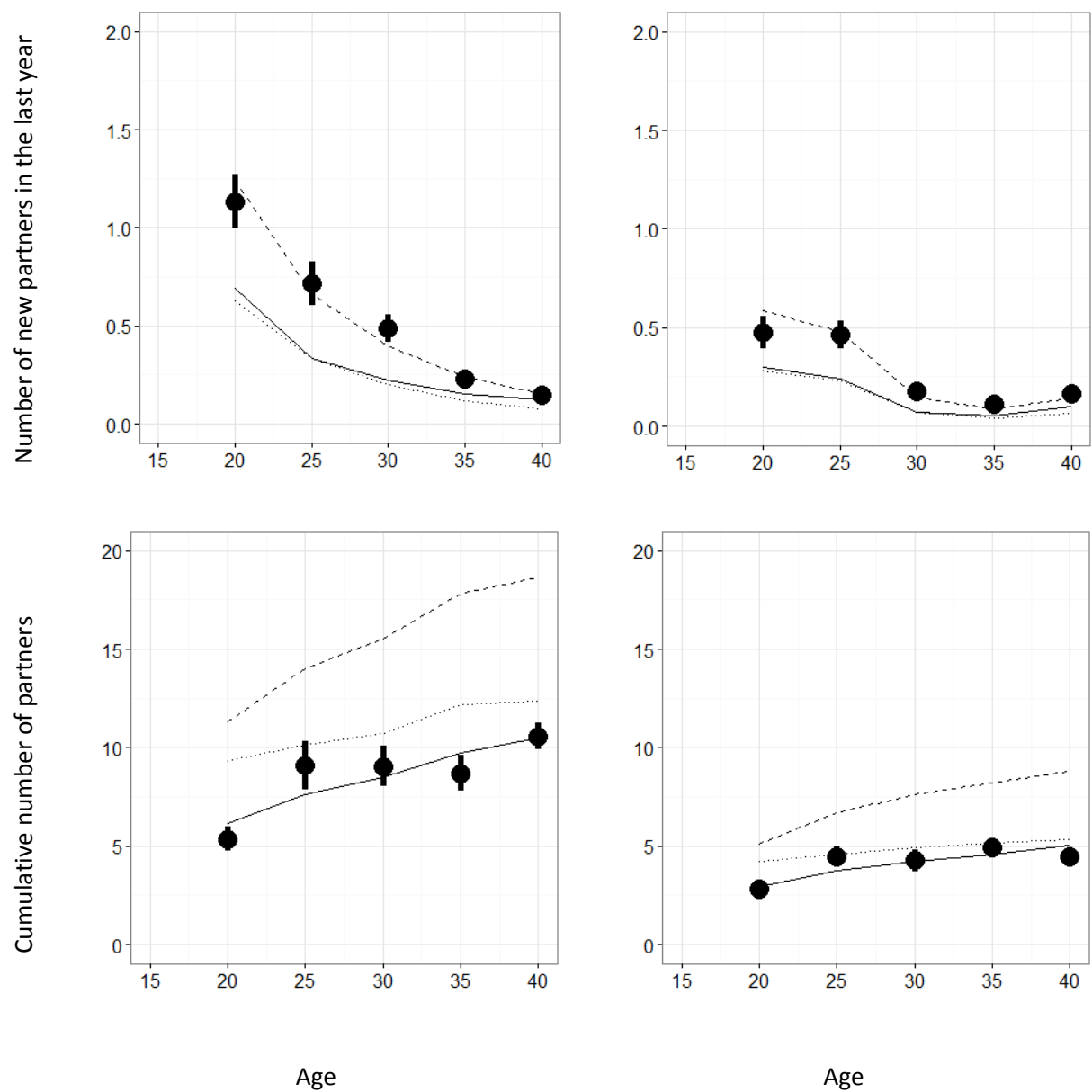


Figure 1 - Number of new partners in the last year (top) and cumulative number of partners (bottom) in French men (left) and women (right). Continuous lines show the results of the joint model, dashed lines the results of the “under-reporting” model and dotted lines the “over-reporting” model. Dots show the observed averages with corresponding 95% confidence interval.

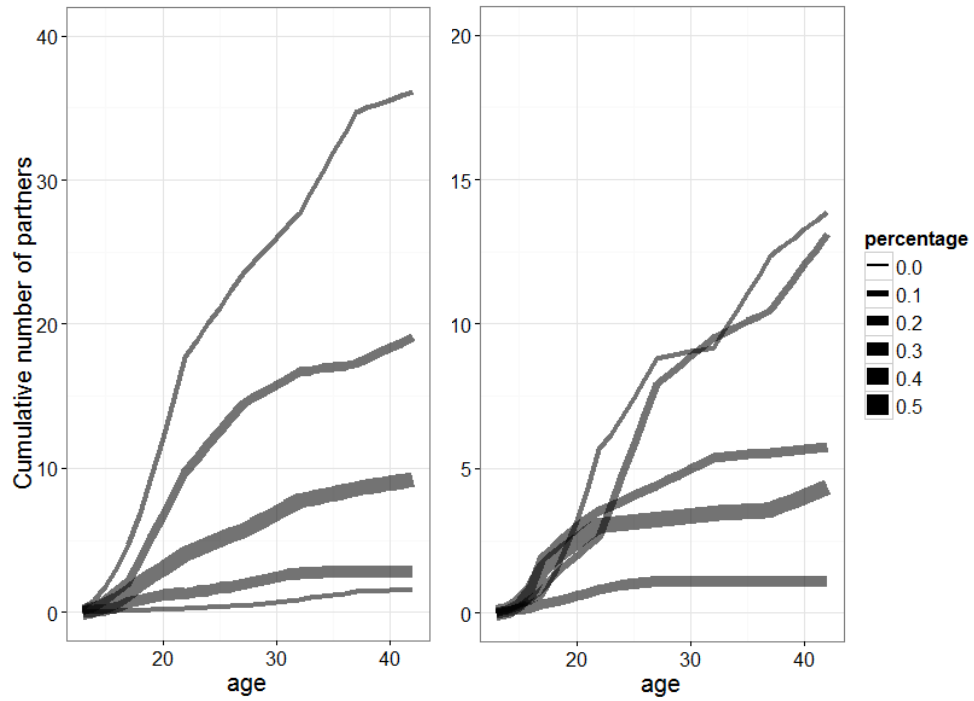


Figure 2 - Profiles of partner acquisition with time in Men (left) and Women (right). Line widths are proportional to the share of the corresponding profile in the population.

6- References

1. Jit, M. & Brisson, M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *PharmacoEconomics* **29**, 371–386 (2011).
2. Garnett, G. P. & Anderson, R. M. Sexually transmitted diseases and sexual behavior: insights from mathematical models. *J. Infect. Dis.* **174 Suppl 2**, S150–161 (1996).
3. Ferguson, N. M. & Garnett, G. P. More realistic models of sexually transmitted disease transmission dynamics: sexual partnership networks, pair models, and moment closure. *Sex. Transm. Dis.* **27**, 600 (2000).
4. Walker, R., Nickson, C., Lew, J.-B., Smith, M. & Canfell, K. A revision of sexual mixing matrices in models of sexually transmitted infection. *Stat. Med.* **31**, 3419–3432 (2012).
5. Yorke, J. A., Hethcote, H. W. & Nold, A. Dynamics and control of the transmission of gonorrhea. *Sex. Transm. Dis.* **5**, 51–56 (1978).
6. Anderson, R. M. & May, R. M. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. (Oxford University Press, USA, 1992).
7. Turner, K. M. E., Garnett, G. P., Ghani, A. C., Sterne, J. a. C. & Low, N. Investigating ethnic inequalities in the incidence of sexually transmitted infections: mathematical modelling study. *Sex. Transm. Infect.* **80**, 379–385 (2004).
8. White, P. J., Ward, H., Cassell, J. A., Mercer, C. H. & Garnett, G. P. Vicious and Virtuous Circles in the Dynamics of Infectious Disease and the Provision of Health Care: Gonorrhea in Britain as an Example. *J. Infect. Dis.* **192**, 824–836 (2005).
9. Van de Velde, N., Brisson, M. & Boily, M.-C. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine* **28**, 5473–5484 (2010).
10. Stigum, H., Magnus, P., Harns, J. R., Samuelsen, S. O. & Bakketeig, L. S. Frequency of Sexual Partner Change in a Norwegian Population Data Distribution and Covariates. *Am. J. Epidemiol.* **145**, 636–643 (1997).
11. Fenton, K. A. *et al.* Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital Chlamydia trachomatis infection. *Lancet* **358**, 1851–1854 (2001).
12. Bell, M. L., van Roode, T., Dickson, N. P., Jiang, Z. J. & Paul, C. Consistency and reliability of self-reported lifetime number of heterosexual partners by gender and age in a cohort study. *Sex. Transm. Dis.* **37**, 425–431 (2010).
13. Muthén, B. & Shedden, K. Finite Mixture Modeling with Mixture Outcomes Using the EM Algorithm. *Biometrics* **55**, 463–469 (1999).
14. Bajos, N., Bozon, M. & Beltzer, N. *Enquête sur la sexualité en France: pratiques, genre et santé*. (La découverte, 2008).
15. Bajos, N. *et al.* Changes in sexual behaviours: from secular trends to public health policies. *AIDS Lond. Engl.* **24**, 1185–1191 (2010).
16. Lehmann, E. L. & Romano, J. P. *Testing Statistical Hypotheses*. (Springer, 2006).
17. Karlis, D. & Xekalaki, E. Choosing initial values for the EM algorithm for finite mixtures. *Comput. Stat. Data Anal.* **41**, 577–590 (2003).
18. Johnson, J. B. & Omland, K. S. Model selection in ecology and evolution. *Trends Ecol. Evol.* **19**, 101–108 (2004).

19. Ihaka, R. & Gentleman, R. R: A Language for Data Analysis and Graphics. *J. Comput. Graph. Stat.* **5**, 299–314 (1996).
20. Brown, N. R. & Sinclair, R. C. Estimating number of lifetime sexual partners: Men and women do it differently. *J. Sex Res.* **36**, 292–297 (1999).
21. Wiederman, M. W. The Truth Must Be in Here Somewhere: Examining the Gender Discrepancy in Self-Reported Lifetime Number of Sex Partners. *J. Sex Res.* **34**, 375–386 (1997).
22. Smith, T. W. Discrepancies between men and women in reporting number of sexual partners: a summary from four countries. *Soc. Biol.* **39**, 203–211 (1992).
23. Ong, J. B. S., Fu, X., Lee, G. K. K. & Chen, M. I.-C. Comparability of Results from Pair and Classical Model Formulations for Different Sexually Transmitted Infections. *PLoS ONE* **7**, e39575 (2012).
24. Savin-Williams, R. C. & Ream, G. L. Prevalence and Stability of Sexual Orientation Components During Adolescence and Young Adulthood. *Arch. Sex. Behav.* **36**, 385–394 (2006).
25. Wellings, K. *et al.* Sexual behaviour in context: a global perspective. *The Lancet* **368**, 1706–1728 (2006).
26. Fenton, K., Johnson, A., McManus, S. & Erens, B. Measuring sexual behaviour: methodological challenges in survey research. *Sex. Transm. Infect.* **77**, 84–92 (2001).

Table 5 : Number of new partners in the last year and cumulative number of partners in French men and women, by profile of partner acquisition (PPA)

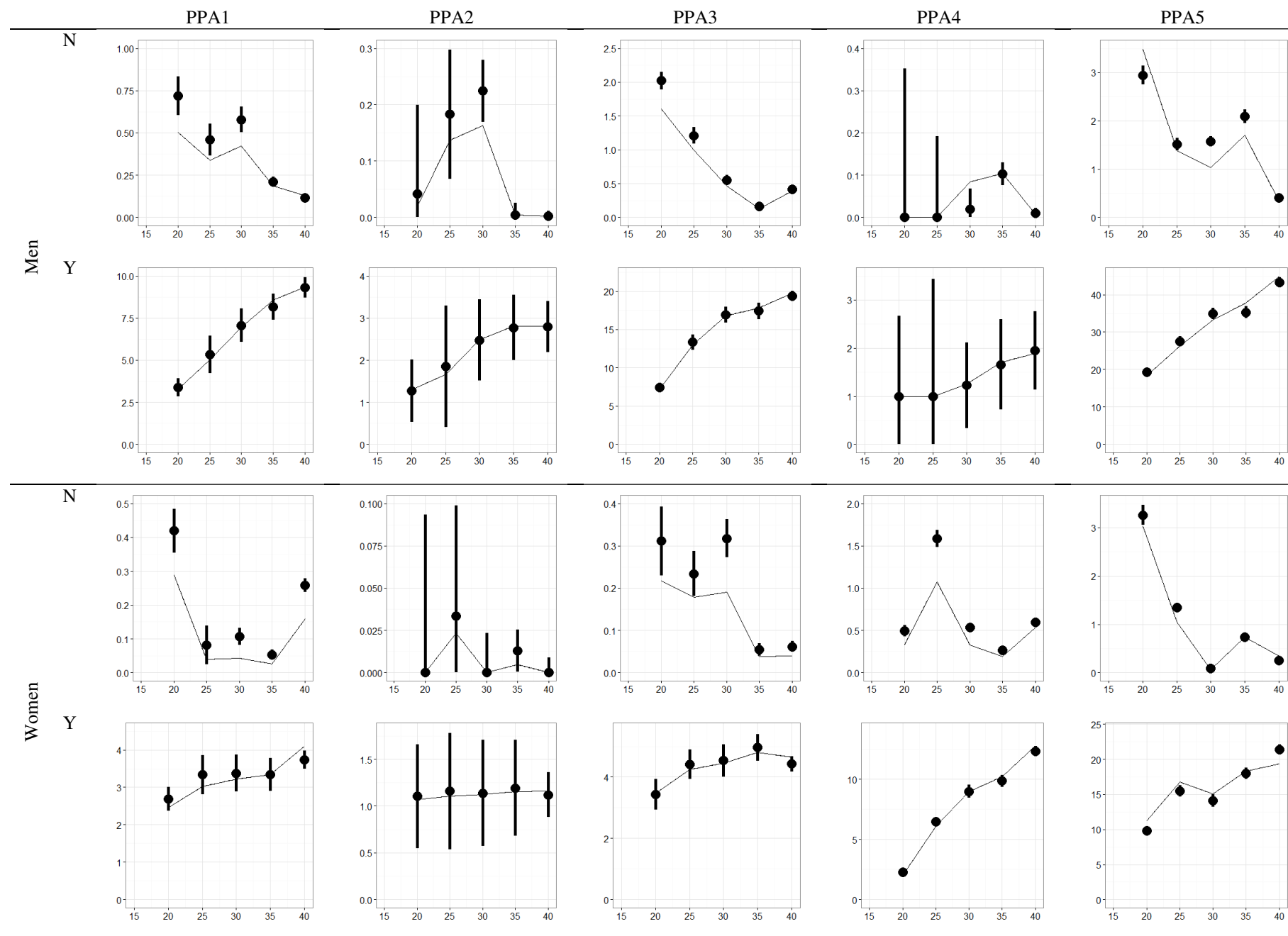
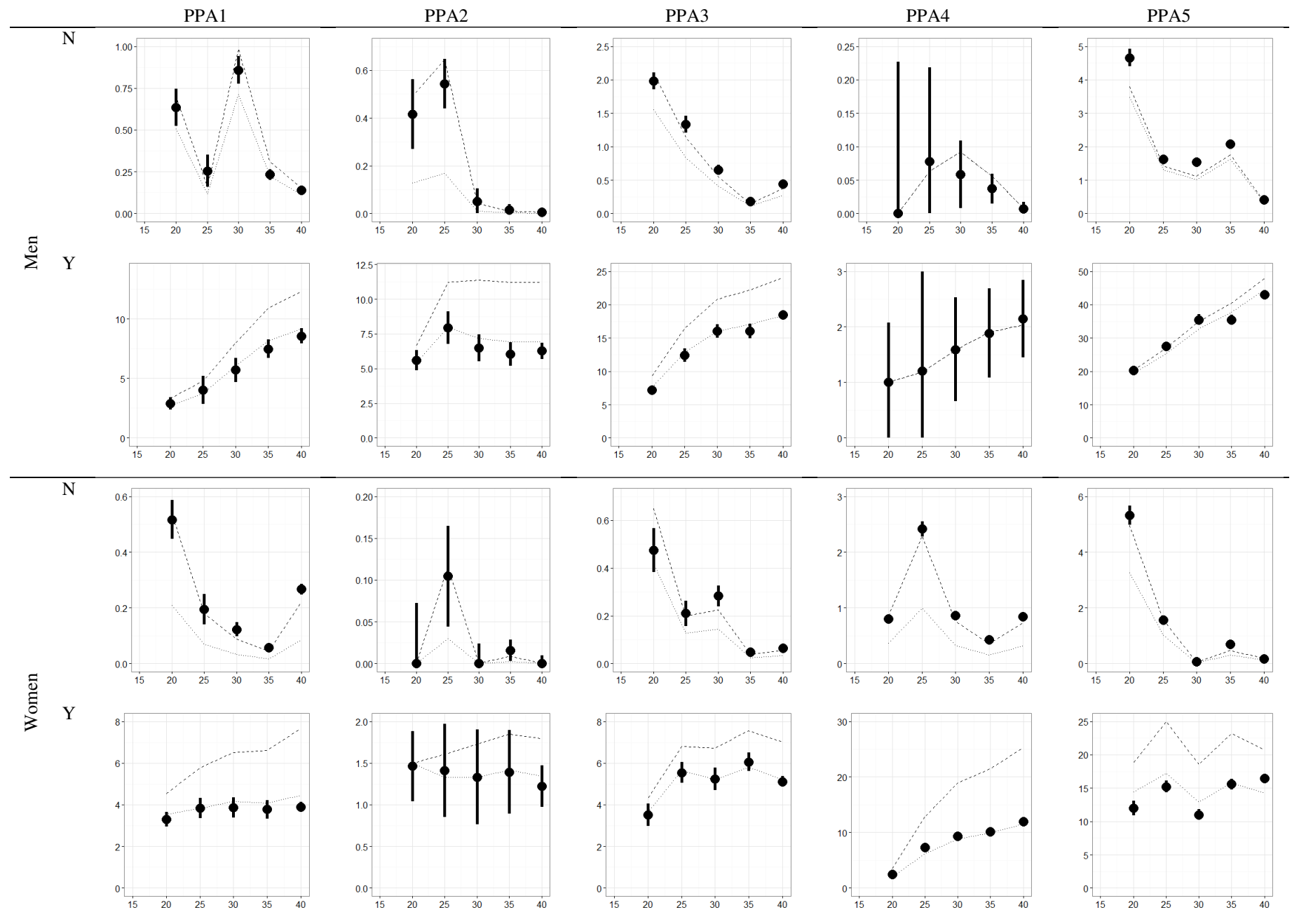


Table 6 : Number of new partners in the last year and cumulative number of partners (under/over reporting) in French men and women, by PPA



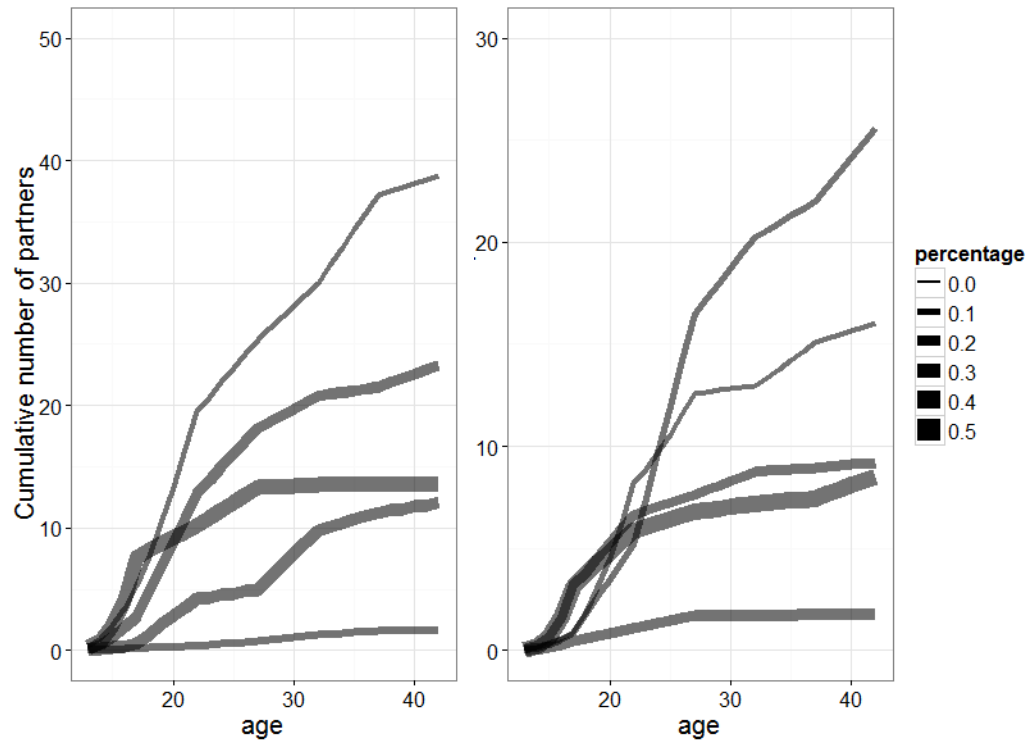


Figure 3 - Profiles of partner acquisition with time (under/over reporting) in Men (left) and Women (right). Line widths are proportional to the share of the corresponding profile in the population.

4- Illustration du fonctionnement de la plateforme de transmission des infections par les papillomavirus - Résultats de simulations à partir d'une version précédente du modèle d'acquisition de partenaires

La modélisation de comportements sexuels à partir des données les plus fiables de biographie sexuelle disponibles en France est un préalable pour l'implémentation de la modélisation de la transmission des infections par les HPV et des actions de santé publique pour les prévenir (vaccination HPV et dépistage du CCU).

Cette étape a nécessité l'élaboration d'études spécifiques dont la difficulté a mené à repousser la réalisation d'une plateforme finalisée de transmission des infections par les HPV.

Si le travail exposé dans la section précédente présente la version finalisée du modèle d'acquisition de nouveaux partenaires, la section suivante n'a pu intégrer ces derniers résultats.

Néanmoins, à visée illustrative, nous présentons ici une maquette du modèle individu-centré d'histoire naturelle de l'infection par les HPV, basée sur une version précédente de la modélisation d'acquisition de partenaires, depuis l'initiation sexuelle jusqu'à la persistance de l'infection.

4.1- Modélisation des contacts sexuels (version précédente à celle qui sera publiée)

Nous avons développé un modèle d'estimation de l'âge à l'acquisition de nouveaux partenaires sexuels après stratification a priori des niveaux d'activité sexuelle et estimation distincte de l'âge à l'initiation sexuelle et au renouvellement de partenaires.

4.1.1- Données

Les données utilisées sont celles de l'enquête *Contexte de la Sexualité en France* (CSF), réalisée entre septembre 2005 et mars 2006.²⁷⁹ Notre analyse se limite aux données déclarées par les individus hétérosexuels âgés de 18-45 ans afin de décrire les comportements sexuels des générations les plus jeunes. Les variables utilisées dans l'analyse regroupent l'âge au moment de l'enquête, l'âge au premier rapport sexuel, le nombre de partenaires vie-entière ainsi que le nombre récent de partenaires (au cours des 12 derniers mois). Les données sont pondérées afin de conserver la distribution des caractéristiques de la population française. Les individus rapportant des comportements hétérosexuels extrêmes (> 100 partenaires sexuels) sont exclus de l'analyse.²⁸⁰

4.1.2- Stratification des niveaux d'activité sexuelle

Le niveau d'activité sexuelle est défini à travers le nombre cumulé de partenaires. Néanmoins, un découpage par quartiles suivant le nombre de partenaires vie-entière aurait privilégié des individus les plus âgés car les temps d'observation sont plus longs. Inversement, un découpage par quartiles suivant le nombre de partenaires récents aurait privilégié des individus les plus jeunes qui rapportent des taux de renouvellement de partenaires très élevés. Afin de s'affranchir de ces effets générationnels, nous avons fait le choix de découper en quartiles le nombre de partenaires sexuels vie-entière pour chaque classe d'âge regroupant les [18-19], [20-24], [25-29], [30-34], [35-39] et les [40-45].

Nous avons privilégié ici une description en deux niveaux d'activité sexuelle dans chaque genre, avec les individus présentant une « activité sexuelle élevée » correspondant aux personnes qui rapportent un nombre de partenaires cumulé dans le quartile supérieur de leur tranche d'âge, et les autres, décrits comme ayant une « activité sexuelle modérée ». En pratique, cela équivaut à un seuil de 5 partenaires chez les femmes et de 10 chez les hommes.

4.1.3- Modélisation de l'initiation sexuelle

L'âge d'entrée dans la vie sexuelle est estimé à partir des données déclaratives de l'âge au premier rapport sexuel, grâce aux modèles de survie paramétriques.²⁸¹ Ces modèles

permettent de relier la date de survenue d'un évènement à des variables explicatives et à une distribution de probabilité. Contrairement aux modèles non paramétriques ou semi-paramétriques (hazard proportionnel, Cox, etc.), le risque instantané $h(t)$ est estimé dans les modèles paramétriques, partant de l'hypothèse que les temps de survie suivent une distribution fixée a priori. La variable considérée T est le temps écoulé jusqu'à la survenance de l'évènement (ici 1^{er} rapport sexuel). Le modèle de survie paramétrique permet d'exprimer le risque de survenance de l'évènement en fonction de l'instant t et des variables explicatives (genre, niveau d'activité sexuelle, etc.). La fonction de survie, notée $S(t)$, est définie en fonction de la distribution choisie. Les paramètres sont estimés par maximum de vraisemblance sur le logiciel R.²⁸²

4.1.4- Modélisation de l'acquisition de nouveaux partenaires

Dans une description monogame séquentielle, l'acquisition d'un nouveau partenaire revient à décrire le temps entre deux appariements successifs. Les données de l'enquête CSF ne fournissent pas l'âge à l'acquisition des partenaires successifs. L'acquisition de nouveaux partenaires est envisagée comme un processus dépendant de l'âge, basé sur le nombre de partenaires acquis depuis le début de l'activité sexuelle. Nous avons modélisé la surdispersion de ces données en utilisant un modèle binomial négatif de type 1 (relation linéaire entre la moyenne et la variance).²⁸³ Cette spécification permet de modéliser le nombre de partenaires vie entière comme le cumul du nombre de partenaires à chaque âge, depuis le premier rapport jusqu'à l'âge au moment de l'enquête. Si A_0 est l'âge au premier rapport sexuel, A l'âge au moment de l'enquête et Y_a le nombre de nouveaux partenaires recrutés à l'âge a , le nombre cumulé de partenaires jusqu'à l'âge A est $N_{A|A_0} = 1 + \sum_{A_0 \leq a \leq A} Y_a$. Nous supposons que Y_a suit une distribution binomiale négative de type 1 avec $E(Y_a) = \beta_a$, de sorte que $N_{A|A_0} - 1$ suive également une distribution binomiale négative.²⁸³⁻²⁸⁵

Dans une perspective de parcimonie, le nombre moyen annuel de nouveaux partenaires est décrit par un ensemble de paramètres de 6 valeurs β_a , dont chacune correspond à un intervalle d'âge parmi [13-19], [20-24], [25-29], [30-34], [35-39] et [40-45]. Les estimations sont réalisées par maximum de vraisemblance, avec une contrainte de positivité sur les estimateurs. Elles font intervenir des routines spécifiques programmées pour l'occasion sur le logiciel R.²⁸²

4.1.5- Résultats

La spécification log-logistique est retenue sur des critères statistiques de sélection de modèles (log-vraisemblance = 26866,4 et AIC = 53740,7). Pour les femmes, l'âge moyen au premier rapport est estimé 18,1 ans ($\pm 0,2$), comparativement à l'âge déclaré à l'initiation de 17,9 ans ($\pm 2,5$). Pour les femmes présentant une activité sexuelle modérée, l'âge moyen au premier rapport est estimé à 18,4 ans ($\pm 0,2$) alors qu'il s'établit à 16,9 ans ($\pm 0,5$) pour celles qui appartiennent au cluster avec une activité sexuelle élevée [$p < 10^{-5}$]. Pour les hommes, l'âge moyen au premier rapport est estimé 17,5 ans ($\pm 0,4$), comparativement à l'âge déclaré à l'initiation de 17,1 ans ($\pm 2,6$). Pour les hommes ayant une activité sexuelle modérée, l'âge moyen à l'initiation sexuelle est estimé à 17,6 ans ($\pm 0,4$) tandis qu'il est de 16,2 ans ($\pm 0,7$) pour ceux ayant une activité sexuelle élevée [$p < 10^{-5}$].

Le recrutement annuel de nouveaux partenaires est estimé à partir du nombre cumulé de partenaires. Un modèle est estimé pour les hommes et un autre pour les femmes. Le test sur le paramètre d'échelle confirme la sur-dispersion des données. Cette sur-dispersion du nombre cumulé de partenaires est plus importante chez les hommes que chez les femmes. Quel que soit le sexe considéré, elle est plus importante au sein du cluster décrivant l'activité sexuelle la plus élevée comparativement au cluster regroupant le comportement sexuel moyen.

Pour les 20-25 ans, le nombre moyen cumulé de partenaires est estimé à 2,6 ($\pm 2,2$) pour les femmes et 5,7 ($\pm 6,4$) pour les hommes, pour un nombre moyen de partenaires déclaré de 3,8 et 6,6 respectivement. Pour les 30-35 ans, le nombre moyen de partenaires vie-entière est estimé à 4,6 ($\pm 4,0$) pour les femmes et 9,9 ($\pm 10,7$) pour les hommes, pour un nombre moyen de partenaires déclaré de 4,8 et 9,6 respectivement. Pour les 40-45 ans, le nombre moyen de partenaires est estimé à 4,8 ($\pm 4,7$) pour les femmes et 11,9 ($\pm 13,5$) pour les hommes, pour un nombre moyen de partenaires déclaré de 5,1 et 15,0 respectivement.

Le recrutement des nouveaux partenaires intervient principalement entre l'âge de 20 et 25 ans. Il se poursuit jusqu'à l'âge de 30 ans chez les femmes et 40 ans chez les hommes. Pour les 20-25 ans, le nombre moyen annuel de nouveaux partenaires est estimé à 0,4 ($\pm 0,3$) pour les femmes et 1,3 ($\pm 0,7$) pour les hommes. Il décroît considérablement ensuite pour les femmes avec 0,1 ($\pm 0,1$) partenaires recrutés annuellement entre 30 et 35 ans et 0,0 ($\pm 0,0$) entre 40 et 45 ans. Chez les hommes, le recrutement se poursuit mais avec une moindre amplitude puisque le nombre estimé de nouveaux partenaires passe à 0,2 ($\pm 0,2$) pour les 30-35 ans et à 0,2 ($\pm 0,1$) pour les 40-45 ans.

4.2- Simulation de l'activité sexuelle (basée sur la version précédente du modèle de contacts sexuels)

4.2.1- Initiation sexuelle

Dès le démarrage de la simulation, les probabilités d'entrée dans la vie sexuelle en fonction de l'âge, dérivées de la modélisation de l'initiation sexuelle, sont mobilisées. Elles permettent de générer l'âge auquel un individu sera appétent à l'initiation sexuelle est défini, s'il est destiné à connaître l'évènement. Dès que son âge courant égalera ou dépassera cet âge prédit, l'agent se mettra en quête d'un partenaire sexuel.

4.2.2- Appariement

Pour la simulation, nous avons adopté des règles d'appariement stochastique à dominance mixte où l'initiative du partenariat est assurée alternativement par les femmes puis les hommes.²⁸⁶ Le choix du partenaire potentiel se fait au hasard, en privilégiant l'écart d'âge entre partenaires comme seule contrainte lors de l'appariement. Ce processus est actuellement régulé par une fonction distance dans la lignée du travail de modélisation des comportements démographiques de l'Insee.²⁸⁷ Plus la différence d'âge entre les partenaires potentiels est proche de l'écart constaté dans les données de l'enquête CSF (environ 2 ans en faveur du partenaire masculin) plus la probabilité d'appariement est forte. Notre choix s'est porté sur une fourchette d'écart d'âge de ± 10 ans entre les partenaires lors de l'implémentation car l'analyse de l'écart d'âge entre partenaires montre que plus de 90% des appariements se font dans une fourchette de 10 ans.

4.2.3- Acquisition de nouveaux partenaires

L'acquisition de nouveaux partenaires est simulée en deux temps : la fréquence d'acquisition, pour un individu, est d'abord tirée au sort dans une loi Gamma. Ensuite, l'entrée dans le compartiment de recherche active de partenaires est simulée par la réalisation d'un processus de Poisson avec ce taux. Au niveau de la population, la superposition de ces lois de Poisson dont la moyenne est donnée par une loi Gamma simule une loi binomiale négative.^{288,289}

4.3- Simulation de la transmission de l'infection par les HPV

Nous avons considéré un modèle de transmission des HPV uniquement par voie sexuelle. Après stabilisation des interactions sexuelles au sein de la population fictive et l'atteinte d'un équilibre stationnaire, le virus est introduit. En accord avec la littérature, la clairance virologique est programmée de façon à concerner 90% de la population sur une période de 24 mois.^{4,290,291} La persistance du virus est implémentée comme une caractéristique individuelle

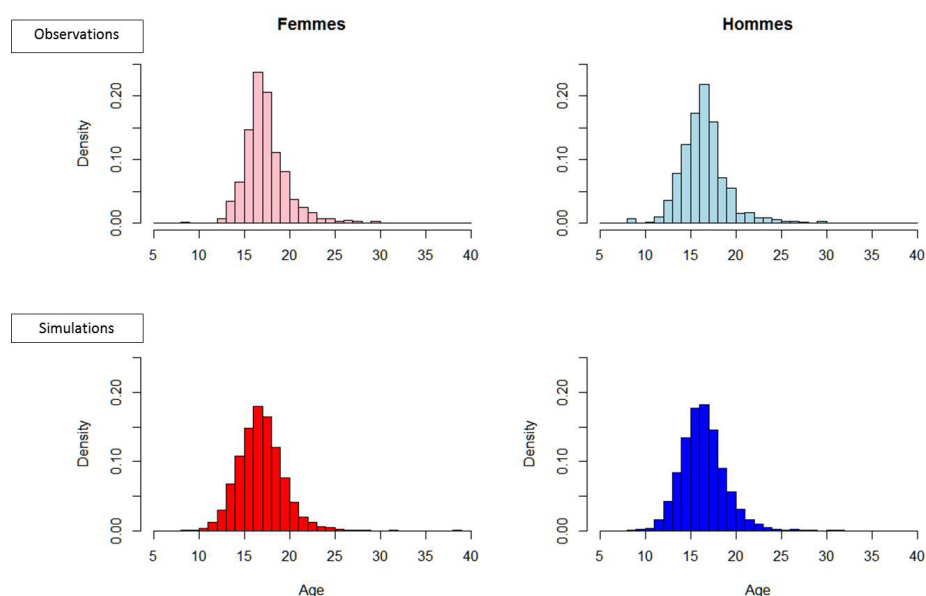
et concerne 10% de la population.^{5-7,292} La transmission génitale des HPV se produit au moment de l'appariement et le risque de contamination par partenariat est total.

4.4- Résultats des simulations

4.4.1- Initiation sexuelle

Lorsque les paramètres relatifs aux résultats des estimations par méthode de stratification a priori (2 classes : comportement moyen vs activité sexuelle élevée) sont utilisés, l'âge simulé au premier rapport est de 17,8 ans ($\pm 2,5$) chez les femmes et 17,3 ans ($\pm 2,4$) chez les hommes. Pour la partie de la population décrivant un comportement sexuel moyen, l'âge simulé au premier rapport est de 18,1 ans ($\pm 2,4$) chez les femmes et de 17,7 ans ($\pm 2,4$) chez les hommes. Pour celle décrivant une activité sexuelle élevée, il est de 16,8 ans ($\pm 2,3$) chez les femmes et de 16,3 ans ($\pm 2,2$) chez les hommes (**Figure 2**).

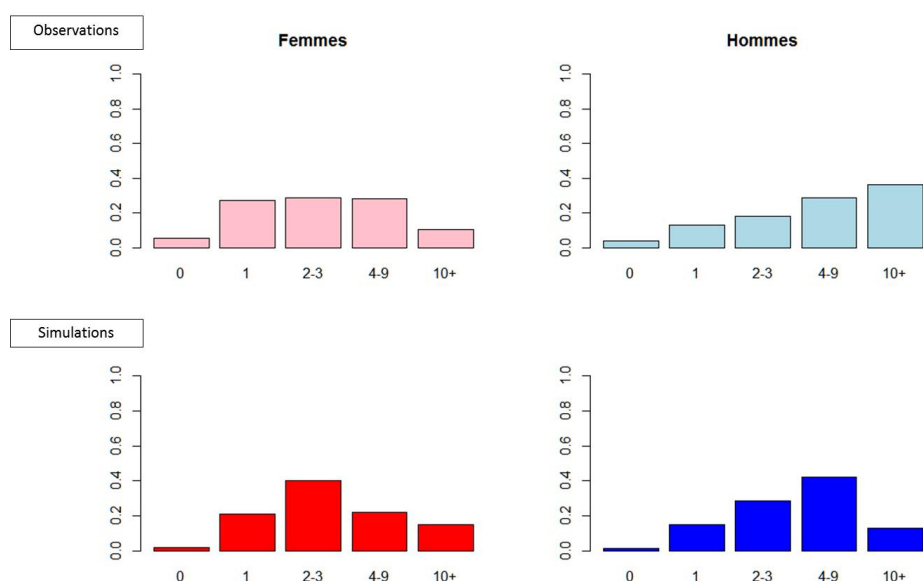
Figure 2 - Âge au premier rapport - comparaison de résultats de simulation aux données



4.4.2- Recrutement de nouveaux partenaires

Pour le nombre total de partenaires simulé, il est en moyenne de 5,6 ($\pm 10,6$) pour les femmes et de 5,3 ($\pm 5,5$) pour les hommes. Avec cette modélisation des interactions sexuelles, la prévalence de l'infection aux HPV est estimée à 11,6% ($\pm 2,2$). Le pic de l'infection est observé entre 20 et 25 ans avec un âge médian à l'infection de 23 ans (2,5) pour les femmes et de 25 (1,8) ans pour les hommes (**Figure 3**).

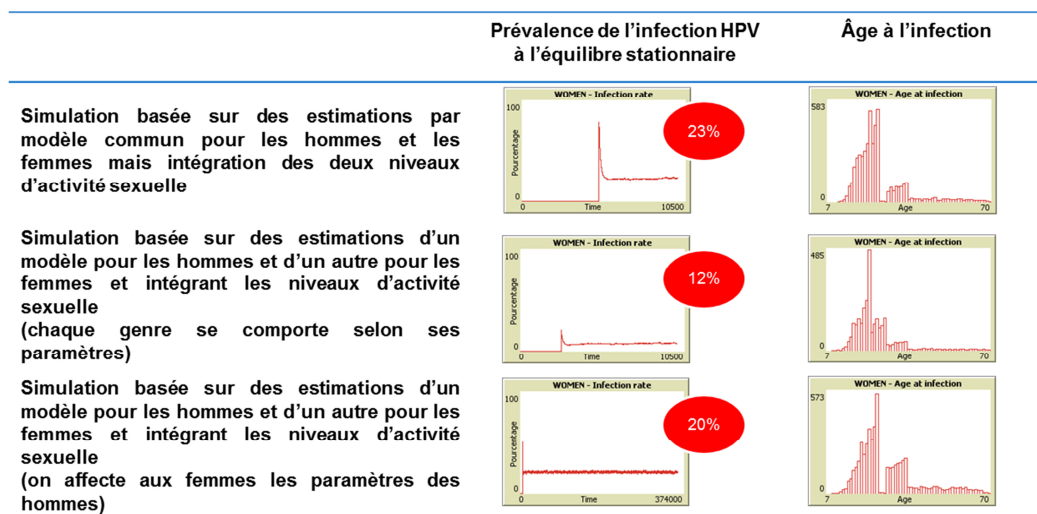
Figure 3 - Nombre cumulé de partenaires - comparaison de résultats de simulation aux données



4.4.3- Prévalence de l'infection par les HPV

Différents scénarii ont été testés lors des simulations. Celui basé sur une estimation commune pour les femmes et les hommes des paramètres de contacts sexuels, mais prenant néanmoins en compte le niveau d'activité sexuelle, retrouve une prévalence de l'infection aux HPV autour de 23 % avec une distribution d'âges à l'infection plus précoces. La simulation des interactions sexuelles basée sur un taux de recrutement de nouveaux partenaires chez les femmes égal à celui estimé pour les hommes retrouve une prévalence simulée de 20 % avec une répartition bimodale de l'âge à l'infection (Figure 4).

Figure 4 - Résultats des simulations exploration de divers scénarii en fonction des comportements sexuels



5- Mise en perspective

La définition d'une plateforme de simulation des comportements sexuels est un préliminaire incontournable à l'étude des interventions visant à prévenir les infections sexuellement transmissibles. Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'élaboration d'une telle plateforme à partir des meilleures données de biographie sexuelle disponibles en France. Ceci a nécessité la mise en place d'études spécifiques, dont la difficulté a mené à repousser la présentation d'une plateforme finalisée de transmission des infections par les HPV.

Néanmoins, pour la modélisation, nous présentons ici une version finalisée du modèle d'acquisition de partenaires sexuels qui représente l'étape fondamentale de la plateforme de transmission de l'infection par les HPV. Pour la simulation, nous sommes contraints de présenter des résultats obtenus à partir d'une maquette basée sur des estimations issues d'une version antérieure de la modélisation de l'acquisition de partenaires sexuels.

Nous discutons dans la suite deux aspects : l'apport de données réalistes pour la définition des profils d'acquisition de partenaires ; puis, les difficultés liées à l'intégration des données estimées dans une plateforme de simulation.

Concernant l'acquisition des partenaires

Dans notre approche, la modélisation du profil de recrutement de nouveaux partenaires est l'étape-clé du modèle individu-centré décrivant la dynamique des interactions sexuelles au sein d'une population hétérosexuelle monogame. Le risque d'un individu de contracter et de transmettre une infection sexuellement transmissible dépend de son nombre de partenaires sexuels déclaré.²⁹³ Les études de biographie sexuelle rapportent systématiquement une très grande dispersion de la distribution du nombre de partenaires avec une majorité d'individus déclarant peu de partenaires et quelques individus rapportant un grand nombre de partenaires sexuels.²⁹⁴⁻²⁹⁶ Cette distribution du nombre de partenaires explique le maintien des infections sexuellement transmissibles malgré les traitements disponibles et les campagnes de prévention, puisqu'un noyau d'individus constitue un réservoir permanent pour les infections sexuellement transmissibles et concentre un risque élevé de les transmettre.²⁷⁷

Les données de l'enquête CSF ne rapportent ni le rythme d'acquisition de nouveaux partenaires ni le nombre cumulé de partenaires chez les individus mineurs. La prise en compte de l'ensemble des éléments de biographie sexuelle paraît être la meilleure approche pour identifier ces profils. Nous avons donc proposé ici une méthode originale pour la modélisation des profils de comportements sexuels en combinant l'âge au premier rapport, le nombre

incident de partenaires, et le nombre cumulé de partenaires. L'accès aux données les plus complètes de biographie sexuelle fournies par l'enquête CSF a permis de considérer l'hétérogénéité des comportements sexuels et d'identifier des profils latents d'acquisition de nouveaux partenaires. Dans des versions successives, nous avons pris en compte la surdispersion des distributions de différentes manières: soit en maintenant une distribution de Poisson, avec la conséquence de multiplier les profils ; soit avec une loi binomiale négative pour le nombre de partenaires,^{297,298} ce qui réduit le nombre de profils – chacun permettant une plus grande variabilité individuelle. Ces approches ont permis un ajustement correct aux données, même si elles continuent de décrire le comportement moyen de la population.

Les travaux de modélisation des infections sexuellement transmissibles privilégient souvent une approche très simplifiée des interactions sexuelles et recourent à la calibration du modèle au regard de la prévalence de l'infection.^{299,300} Si cette approche est acceptable, elle ne rend pas compte de la réalité de la dynamique de transmission de l'infection. Elle est souvent justifiée par le fait que la modélisation des interactions sexuelles est un processus complexe. Les rares travaux qui ont exploré la modélisation des contacts sexuels à partir de données de biographie sexuelle se confrontent à des problèmes d'ajustement aux données.^{301,302} D'une part, les données de biographie sexuelle sont limitées et, d'autre part, le peu de données disponibles présentent des incohérences. La nouvelle méthode d'estimation du recrutement de partenaires présentée ici propose des pistes pour réconcilier les divergences observées dans les déclarations de nombres de partenaires incidents et cumulés en explorant les biais de sur/sous-déclaration. Néanmoins, demeure la problématique de la discordance entre données de biographie sexuelle rapportées par les hommes et les femmes, souvent investiguée mais toujours pas résolue.^{280,303,304}

Concernant l'intégration à une plateforme de simulation

Dans la plateforme de simulation, le choix des algorithmes est déterminant pour retrouver des caractéristiques réalistes à la population hétérosexuelle simulée. Cependant, la cohérence initiale des données est également une source de problèmes. Nous avons rapporté plus haut le fait que les données rapportées par les femmes et les hommes sont discordantes pour les nombre de partenaires sexuels. Cette discordance entre genres a une implication directe sur la calibration du modèle de simulation. En effet, la matrice de contacts suppose une interaction entre individus de sexes opposés partageant une homophilie concernant le groupe d'âge et le niveau d'activité sexuelle. La nouvelle méthode d'estimation du recrutement de partenaires permet d'identifier des profils d'activité sexuelle qui, distribués différemment dans

l'environnement de simulation, permettraient d'atteindre un équilibre des appariements entre les hommes et les femmes.

Le modèle dont nous avons présenté la maquette est basé sur une description de l'acquisition du nombre de partenaires avec uniquement deux classes d'activité. Un plus grand nombre de profils pourrait évidemment être considéré, pour intégrer par exemple ceux qui ont été identifiés plus haut. Dans la version du simulateur présentée ici, nous avons noté que l'âge simulé au premier rapport sexuel diffère de l'âge estimé à partir des données. En effet, lors des simulations, le premier rapport survient plus précocement que déclaré chez les femmes, alors qu'il est plus tardif chez les hommes. Cette initiation sexuelle plus tardive s'explique d'une part par la discordance entre les déclarations des hommes et des femmes concernant l'âge d'initiation sexuelle et l'âge du dernier partenaire. Les hommes déclarent initier leur vie sexuelle plus tôt que les femmes et avec des partenaires féminines plus jeunes. D'autre part, les femmes présentent une appétence plus faible que les hommes pour le recrutement de nouveaux partenaires sexuels. Cette différence de rythme explique le déséquilibre entre le nombre de partenaires déclaré par les hommes et celui simulé. Dès lors que le nombre de partenaires déclaré par les femmes est très inférieur à celui déclaré par les hommes, l'activité sexuelle des hommes se retrouve restreinte par celle des femmes dans le cadre d'une population fermée présentant un sex-ratio équilibré. Les femmes en quête de partenariats arrivent à se satisfaire sur le marché de l'appariement alors que les hommes accusent des temps d'attente élevés entre deux appariements et n'arrivent pas à recruter leur nombre attendu de partenaires.

Multiplier le nombre de profils d'acquisition de partenaires pourrait permettre d'accroître le réalisme des interactions sexuelles et de limiter ces problèmes. Ceci sera prochainement implémenté dans l'environnement de simulation NetLogo[®] pour mieux rendre compte de l'hétérogénéité des comportements sexuels simulés. Le marché de l'appariement pourra ainsi s'équilibrer en intégrant dans les choix des individus en quête de partenariat des individus de sexe opposé ayant un profil d'activité sexuelle compatible.

Une dernière difficulté tient à la spécification du processus d'appariement, actuellement régulé par une fonction distance basée sur l'âge. Plus la différence d'âge entre les partenaires potentiels est proche de l'écart constaté dans les données de l'enquête CSF (en moyenne 2 ans en faveur du partenaire masculin) plus la probabilité d'appariement est élevée. Il est difficile de bien calibrer ce processus dynamique dans la mesure où, de manière spontanée, un équilibre tend à s'opérer. Lorsque les individus initient leur vie sexuelle, des partenaires du

même âge sont disponibles. A l'inverse, les partenaires potentiels plus âgés sont plus rarement en quête de partenariats. Les appariements entre individus d'âge proches sont donc naturels. Les algorithmes d'appariement ne doivent pas imposer une structure trop rigide aux données simulées. Des pistes de réflexions sont présentées dans certains travaux tels que celui de Walker *et al.* sur les appariements inter-ethniques,³⁰⁵ et une revue des algorithmes d'appariements est proposée par Zinn *et al.*²⁸⁶ Ces pistes seront explorées lors de l'implémentation du nouveau modèle d'interactions sexuelles.

En conclusion

La simulation sur la plateforme NetLogo[®] a permis de tester la structure du modèle individu-centré et sa capacité à reproduire les données épidémiologiques de l'infection par les HPV en France. Malgré les imperfections de la version du modèle présentée ici, et qui seront corrigées grâce à la nouvelle méthode d'estimation des profils de comportements sexuels, nous obtenons une prévalence des infections par les HPV proche de celle reportée dans la littérature, tant pour les femmes que pour les hommes. L'implémentation des nouvelles estimations permettra de préciser les scénarii de transmission de l'infection et d'explorer certaines questions toujours irrésolues dans l'histoire naturelle de l'infection par les HPV.^{86,261}

Par ailleurs, l'identification des profils de comportements sexuels grâce aux classes latentes a permis de définir des niveaux de risque liés à l'activité sexuelle. Les caractéristiques sociodémographiques des individus appartenant à ces profils seront explorées afin de cibler les actions préventives.

V- Inégalités de recours aux politiques préventives des pathologies liées à l'infection génitale par les papillomavirus - le rôle potentiel des Centres d'Examens de Santé

1- Contexte et motivation de l'étude

Le chapitre précédent a permis de définir des populations à risque d'infections sexuellement transmissibles à travers la modélisation des profils d'acquisition de nouveaux partenaires. Outre les comportements sexuels, les comportements individuels vis-à-vis de la prévention, notamment dans un contexte social et économique difficile, sont nécessaires à explorer afin de parfaire le ciblage des populations à atteindre dans la lutte contre l'infection par les papillomavirus.

En France, l'évaluation des pratiques préventives des maladies liées à l'infection par les papillomavirus montre un taux de participation sous-optimal au sein de la population féminine, autant pour le dépistage du cancer du col utérin (CCU) que pour la vaccination prophylactique contre les papillomavirus humains (HPV).^{49,59,306,307} Les estimations actuelles rapportent une participation au dépistage opportuniste qui ne dépasse pas les 60%, (57% à partir des données de l'EGB[†]) pour un objectif de 80% fixé par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique.³⁰⁸⁻³¹² Même dans les circonstances privilégiées qu'offre le dépistage organisé, les meilleurs taux de participation au dépistage du cancer du col utérin peinent à dépasser les 70% (entre 53% et 71% en 2000 dans les départements pilotes).³¹³ De plus, l'analyse des pratiques montre que moins de 8% des femmes respectent l'intervalle recommandé de trois ans entre deux frottis, provoquant une situation de sous-dépistage chez 51,6% des femmes et de sur-dépistage chez 40,6% d'entre elles.¹³⁷ Par ailleurs, le taux de participation au dépistage est variable suivant l'âge de la femme (moins de 50% après 55 ans), son département de résidence (densité médicale en gynécologues) et son statut socio-économique (revenu du ménage, la catégorie socio-professionnelle ou encore l'affiliation à la CMUc[‡]).^{137,314-317} En 2005, Chan Chee *et al.* étudient les déterminants du recours au le dépistage du CCU dans une population protégée par une assurance complémentaire mutualiste (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale) et où la prise en charge financière ne représente pas un obstacle a priori. À taux de couverture sociale égal, les femmes qui pratiquent le moins des frottis cervico-utérins (FCU) sont celles qui appartiennent aux catégories socio-professionnelles les plus défavorisées (*i.e.* ouvrières).³¹⁵ L'enquête

[†] EGB = Échantillon Généraliste des Bénéficiaires

[‡] CMUc = Couverture Maladie Universelle Complémentaire

Handicap-Santé-Ménages 2008 montre que 62,5% des femmes ne bénéficiant pas de couverture complémentaire (y compris CMUc), déclarent avoir pratiqué un FCU au cours des trois dernières années contre 80,5% de celles ayant une couverture complémentaire.³¹⁷ L'enquête Baromètre Santé 2010 montre que le recours au FCU des femmes âgées de 25-65 ans dans les trois ans précédant l'enquête varie en fonction de leurs revenus.³¹⁶ Il est de 78% chez les femmes vivant dans un ménage dont le revenu par unité de consommation est inférieur à 1100€ net par mois, alors qu'il est de 88% chez les femmes vivant dans un ménage dont le revenu par unité de consommation est supérieur à 1800€ net par mois.³¹⁶

Des constats similaires sont faits concernant les déterminants socio-économiques de non adhésion à la vaccination prophylactique contre les HPV. En 2010, Rouzier *et al.* retrouvent une corrélation entre le taux de couverture vaccinale HPV et le revenu moyen par habitant, suivant les arrondissements de Paris.¹⁹⁰ Dans son rapport de septembre 2015, l'ANSM rapporte que la vaccination anti-HPV était plus fréquente dans les régions du Nord-Est et du Nord-Ouest de la France, et moins fréquente pour les résidentes des DOM. Les filles vaccinées étaient moins souvent bénéficiaires de la CMUc et avaient des niveaux de recours aux soins et aux autres vaccins à l'inclusion et au cours du suivi significativement plus élevés que les filles non vaccinées.⁷¹ Pourtant, Ganry *et al.* ne retrouvent pas de corrélation entre le taux de couverture vaccinale et le revenu par unité de consommation ni avec le taux de foyers imposables, en Picardie, en 2013, et suggèrent que les attitudes vis-à-vis de la participation à la vaccination dans les départements de la Somme, de l'Aisne et de l'Oise sont plutôt liés aux connaissances et croyances des parents qui motivent leur acceptabilité de la vaccination.¹⁹¹ Dans leur méta-analyse s'intéressant aux inégalités d'initiation de la vaccination HPV, Fisher *et al.*⁵⁷ retrouvent cinq études internationales prenant en compte les caractéristiques socio-économiques à l'échelle du territoire. Ces études montrent que les jeunes femmes vivant dans les régions les plus défavorisées sont moins susceptibles d'initier la vaccination contre les HPV.^{192,193,195-197} Ces analyses doivent néanmoins prendre en compte la procédure d'implémentation du programme vaccinal. En Grande-Bretagne où la vaccination est implémentée en milieu scolaire, la couverture vaccinale chez les jeunes filles de 12 ans était de 83% pour les territoires les plus défavorisés et de 86% pour les territoires les plus aisés, en 2009.³¹⁸ Inversement, aux États-Unis qui ne bénéficient pas d'une vaccination organisée au niveau national, la couverture était estimée à 32% en 2011³¹⁹, et était significativement plus basse dans les États les plus pauvres (20% au Mississippi) par rapport aux États les plus riches (55% à Rhode Island) en 2008.³²⁰ Les disparités sociales et géographiques de recours à la

vaccination HPV sont directement corrélées à celles caractérisant l'accès au dépistage du CCU. Cette situation semble favoriser les inégalités en termes de mortalité par cancer du col. En 2008, le taux de mortalité par cancer du col standardisé sur l'âge était deux fois supérieur au Mississippi (3,6 pour 100 000) qu'à Rhode Island (1,8 pour 100 000).³²¹

Le lien potentiel entre les attitudes vis-à-vis de la vaccination contre les papillomavirus et du dépistage du cancer du col utérin se pose à deux niveaux. D'abord, à l'échelle individuelle, l'étude des intentions vis-à-vis des comportements de prévention suggère une analogie entre l'adhésion à la vaccination et la participation au dépistage du cancer du col.³²² La structuration des registres de vaccination et leur articulation avec les bases de données du dépistage vont permettre de répondre à cette question dès que les premières filles vaccinées seront en âge de participer au dépistage du cancer du col.³²³ Ensuite, à l'échelle de la famille, tout porte à croire que les mères qui participent au dépistage du cancer du col utérin, vaccinent leurs filles contre les papillomavirus plus souvent que celles qui ne se dépistent pas, notamment les populations résidant au sein de territoires défavorisés.^{58,69,197} L'étude de Chao *et al.* montre que les filles des mères ayant réalisé un FCU au cours des trois dernières années sont plus souvent vaccinées contre les HPV que celles des mères qui ne se dépistent pas, autant pour l'initiation de la vaccination que pour le schéma vaccinal complet et ce, quel que soit le niveau de richesse du foyer.⁵⁸ En 2011, Lefevre *et al.* ont mis en évidence une association significative entre la participation des femmes belges au dépistage du CCU et leur attitude vis-à-vis de la vaccination de leurs filles.¹⁹⁷ L'initiation de la vaccination est quatre fois supérieure chez les filles dont les mères adhèrent au dépistage du CCU que chez celles dont les mères ne se dépistent pas. Grâce aux modèles multiniveaux, ils montrent que cet effet est plus marqué chez les femmes résidant dans des quartiers socio-économiques défavorisés. Ces dernières observations suggèrent également que les filles qui se font vacciner contre les HPV seraient celles qui participeront ultérieurement au dépistage du cancer du col, dans la même lignée que leurs mères. La vaccination HPV ne profiterait pas à celles qui en ont le plus besoin, creusant ainsi les inégalités sociales de santé.¹⁸⁹

Les Plans cancer 2009-2013 puis 2014-2019 ont intégré parmi leurs objectifs la nécessité de pallier les faibles taux de participation aux politiques préventives des pathologies liées aux HPV d'une part, et de lutter contre les déterminants des inégalités d'accès et de recours au dépistage, d'autre part.³²⁴⁻³²⁶ Pour ce faire, différents moyens sont mis en place. Depuis 2010, des actions d'information et de communication sont programmées chaque année pour promouvoir la vaccination contre les HPV auprès des jeunes filles et de leurs parents ainsi que

le frottis cervico-utérin auprès des femmes de 25 à 65 ans. Un programme expérimental du dépistage du cancer du col de l'utérus est conduit dans 13 départements et sera étendu à l'ensemble du territoire en 2016. Des stratégies d'actions intégrées de dépistage du cancer du col de l'utérus sont expérimentées pour permettre l'accès au dépistage des femmes peu ou non dépistées. Les Centres d'Examens de Santé (CES) offrent la possibilité de réaliser un frottis cervico-utérin à des femmes en marge du système de soins ou identifiées comme précaires grâce au score EPICES.³²⁷⁻³²⁹ La Haute Autorité de Santé a actualisé en 2013 le référentiel de pratiques de l'*examen périodique de santé* pour inciter les médecins des CES à proposer systématiquement de faire un frottis cervico-utérin de dépistage à toutes les femmes de la population cible qui n'en auraient pas eu dans les 3 dernières années.³³⁰

2- Contribution

Le travail présenté ici décrit une étude exploratoire menée au sein des Centres d'Examens de Santé du Nord-Pas-de-Calais et qui vise à explorer les déterminants de non-participation des mères au dépistage du cancer du col utérin et le lien qui peut exister avec la non-vaccination de leurs filles ainsi que les choix qui le motivent.

La contribution est présentée sous la forme d'un article, telle qu'elle sera valorisée. L'article est présenté ici en français car sa version anglaise est en cours d'élaboration. L'article est cependant destiné à une revue internationale anglophone à comité de lecture. Par ailleurs, différentes versions de ce travail ont été valorisées en communications orales dans des congrès internationaux.³³¹

Dépistage du cancer du col utérin et vaccination contre les papillomavirus chez les populations précaires : telle mère, telle fille ? - Étude pilote au Centre d'Examen de Santé de Lille

Abstract

In France, human papillomavirus (HPV) vaccine coverage in females is low. Women participation to opportunistic cervical screening is sub-optimal. Several studies explored determinants of poor compliance with cervical screening and HPV vaccination recommendations and highlighted socioeconomic and educational factors. This study aims to explore attitudes towards HPV preventive strategies among deprived women offered facilitated access to healthcare through Centers for Preventive Medicine and Health Education.

From September 2013 to February 2014, a closed format questionnaire was administrated to women aged 28 to 65 years old, being mothers of at least one daughter aged 11 to 29 years old, and attending Centers for Preventive Medicine and Health Education in Northern France, in order to collect their attitudes towards HPV preventive practices (cervical screening for themselves and HPV vaccination of their daughters) and reasons for non-participation.

Within the 299 interviewed women, 241 (80.6%) declared being compliant with cervical screening recommendations (i.e. having had a pap smear within the last 3 years). Multivariate analyses show determinants of non-screening to be deprivation (OR=2.77 [1.50-5.24]), multiparity (OR=2.08 [1.12-3.93]), smoking (OR=2.13 [1.01-4.43]) and no use of contraception (OR=2.26 [1.21-4.35]).

The interviewed women reported being mothers of 427 daughters eligible for HPV vaccination. However, only 160 (37.5%) were vaccinated. Daughters' vaccination profile does not differ from their mothers' profile of compliance with cervical screening. When asked about reasons for not vaccinating their daughters, the mothers argued lack of information, especially for those not participating to the cervical screening programme (58.1% versus 23.3%, $p < 7.10^{-4}$).

Daughters' likelihood for vaccination was shown to be associated with their mothers' history of pap smear testing in some settings (California, Flanders, Rhone-Alpes...). Nevertheless, these findings are not found in our study even for deprived women. Lack of information more than mothers' attitudes towards cervical screening seems to be associated with low HPV vaccination coverage in daughters of women attending Centers for Preventive Medicine.

Targeted populations offered free check-ups may benefit from preventive messages influencing their attitudes towards HPV preventive strategies. Switching to a school-based HPV vaccination programme seems unfeasible in France. Centers for Preventive Medicine may offer the best alternative for an organized HPV vaccination programme.

1- Introduction

En France, le taux de participation au dépistage opportuniste du cancer du col de l'utérus (CCU) ne dépasse pas les 60%.¹⁻⁶ Même dans les circonstances privilégiées qu'offre le dépistage organisé, les meilleurs taux de participation au dépistage du CCU peinent à dépasser les 70%.⁷ Ces taux n'atteignent pas l'objectif optimal des 80% prévu par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique, et repris dans le Plan Cancer 2014-2019.⁸⁻¹⁰ Les déterminants de non-participation au dépistage du CCU ont été explorés par de nombreuses études en population générale ou à travers les données de remboursement des soins.¹¹ Les déterminants personnels associent des caractéristiques sociodémographiques (âge > 50 ans¹²⁻¹⁵, célibat¹⁶⁻¹⁸, habitudes de vie à risque^{17,19}, co-morbidités²⁰⁻²³, etc.), un statut socio-économique défavorable (bas niveau d'éducation, faibles revenus du ménage, affiliation à la CMUc[§], territoire de résidence défavorisé, origine étrangère, etc.),^{4,5,15,24-27} le manque d'information (méconnaissance de la pathologie et de l'intérêt du dépistage, etc.)^{28,29} ou encore le profil de recours aux soins (suivi médical irrégulier, vaccinations infantiles incomplètes, etc.)²⁸. Les déterminants relatifs à l'accès aux soins regroupent la densité médicale en gynécologues et l'accessibilité du système de soin (coûts associés aux soins, résidence en milieu rural, etc.).^{5,30,31}

Des constats similaires sont faits concernant la vaccination prophylactique contre les HPV. La couverture vaccinale est très faible et ne cesse de s'infléchir.³² Pour un schéma complet à trois doses, la couverture vaccinale des jeunes filles de 16 ans est passée de 26,9% en 2010 à 20,1% en 2013 et le taux d'abandon entre la 1^{re} et la 3^e dose est estimé à 37%.³³ L'exploration des déterminants de non-recours à la vaccination HPV retrouve souvent un statut socio-économique défavorable et une origine ethnique minoritaire.³⁴⁻³⁶ Ces constats contrastent avec le mode d'administration de la vaccination, proposée gratuitement dans la plupart des pays européens,³⁷ et suggèrent que la non adhésion au programme vaccinal relève plus de facteurs socio-culturels et éducationnels au sein des populations défavorisées que de problèmes liés aux coûts des vaccins.³⁶ Par ailleurs, les taux de vaccination contre les HPV les plus faibles sont observés chez les filles ayant eu un taux de vaccinations infantiles bas ou dont les mères rapportent une faible participation au dépistage, traduisant un profil de comportement vis-à-vis des actions préventives en général, qui semble se transmettre au sein de la famille.³⁸⁻⁴⁰ Cette population précaire doit bénéficier d'une information ciblée et d'un accès facilité aux politiques de prévention.⁴¹ Les Centres d'Examens de Santé (CES) offrent

[§] CMUc = Couverture Maladie Universelle Complémentaire

la possibilité de réaliser un *examen périodique de santé* à des populations en marge du système de soins ou identifiées comme précaires grâce au score EPICES.⁴²⁻⁴⁴ La Haute Autorité de Santé a actualisé en 2013 le référentiel de pratiques pour inciter les médecins des CES à proposer systématiquement de faire un frottis cervico-utérin de dépistage à toutes les femmes de la population cible qui n'en auraient pas eu dans les 3 dernières années.⁴⁵

L'objectif principal de cette étude consiste à analyser les déterminants de recours aux pratiques préventives des pathologies liées à l'infection par le HPV (dépistage du CCU et vaccination HPV) chez les femmes consultant au sein du Centre d'Examens de Santé de Lille, qui offre un accès aux soins facilité aux personnes précaires. L'objectif secondaire consiste à explorer le lien potentiel entre les attitudes des mères vis-à-vis du dépistage du CCU et leurs choix vis-à-vis de la vaccination de leurs filles contre les papillomavirus ainsi que les arguments qui les motivent.

2- Méthodes

Cette étude est une enquête transversale visant à recueillir des données relatives au dépistage du CCU et la vaccination contre les papillomavirus, au moyen d'un questionnaire** administré par un gynécologue aux patientes volontaires lors de l'*examen périodique de santé* au Centre d'Examens de Santé de Lille. La population d'étude regroupe les femmes, âgées entre 28 et 65 ans, ayant au moins une fille éligible à la vaccination contre les HPV (11-29 ans), consultant entre septembre 2013 et mars 2014. Les variables recueillies concernent le statut de la patiente vis-à-vis du dépistage du CCU (réalisation ou non d'un FCU durant les 3 dernières années), le statut vaccinal de sa (ses) fille (s) (schéma complet, initiation de la vaccination ou absence de vaccination), le statut socio-économique de la mère (score EPICES, niveau d'études, catégorie socio-professionnelle, affiliation à la CMUc), les caractéristiques démographiques (âge de la mère, âge de la fille, nombre de filles), le comportement de la mère vis-à-vis du risque de transmission ou de persistance des infections par les papillomavirus (statut tabagique, antécédents d'infection sexuellement transmissible, contraception), ainsi que les raisons de non-vaccination de leurs filles contre les papillomavirus. Les tests de signification statistiques sont réalisés au niveau de confiance de 95% afin de déterminer si les caractéristiques des participantes ont sensiblement varié suivant leur statut vis-à-vis du dépistage du CCU.

** Questionnaire en annexe

Des analyses multivariées (régression logistique) sont réalisées afin d'examiner l'influence des variables retenues en analyse bivariée ($p > 0,2$) sur la participation au dépistage par FCU. Les analyses statistiques sont réalisées avec le logiciel R, version 3.1.3.⁴⁶

3- Résultats

3.1- Description de la population

Le taux de réponse aux questionnaires est de 99,6%. L'échantillon est composé de 299 femmes dont l'âge moyen est de 47,6 ans ($\pm 6,6$). Parmi ces femmes, 46,2% ont un niveau de diplôme inférieur au baccalauréat, 42,5% sont considérées comme précaires (score EPICES $> 30,17$) et 17,4% déclarent être affiliées à la CMUc. La majorité des patientes exerçait une activité professionnelle au moment de l'étude (66,2%). Les 299 femmes interrogées déclarent être mères de 498 filles : 51,2% ont seulement une fille, 33,8% en ont deux et 15% en ont entre trois et cinq. L'âge moyen des filles est de 19,3 ans ($\pm 5,2$), et 422 d'entre elles (84,7%) sont éligibles pour la vaccination contre les HPV.

Concernant le comportement vis-à-vis du risque d'infections sexuellement transmissibles (IST), 52% des femmes n'ont recours à aucune contraception et seules 3,3% utilisent une contraception de barrière. Par ailleurs, 5% déclarent un antécédent d'IST. Concernant les facteurs de risque de persistance des infections par les papillomavirus, 16% des femmes se déclarent fumeuses et 15,7% utilisent une contraception orale œstro-progestative.

3.2- Taux de participation au dépistage et déterminants associés

Parmi les femmes interrogées, 80,6% ($n=241$) déclarent avoir eu au moins un FCU au cours des trois dernières années. Le Tableau 1 résume les résultats concernant le recours au dépistage du cancer du col utérin. En analyse bivariée, la proportion de précaires est plus importante chez les femmes ne respectant pas les recommandations relatives au dépistage du CCU puisque leur score EPICES moyen est plus élevé (39,2 versus 24,1, $p < 8.10^{-6}$). Les femmes précaires ont trois fois plus de risque de ne pas se dépister ($OR=3,22$ [$1,69-6,25$]). Étaient également associés au non-dépistage, un bas niveau d'éducation ($p < 10^{-3}$), un nombre élevé de filles ($p < 8.10^{-5}$), l'absence de contraception ($p < 0,05$) et le statut tabagique ($p < 0,01$). En analyse multivariée, la précarité ($OR=2,77$ [$1,50-5,24$]), un nombre élevé de filles (≥ 2) ($OR=2,08$ [$1,12-3,93$]), l'absence de contraception ($OR=2,26$ [$1,21-4,35$]) et le tabac ($OR=2,13$ [$1,01-4,43$]) restent associés au non-recours au dépistage du CCU.

Tableau 1 - Déterminants du recours au dépistage du cancer du col utérin

	Sans FCU n = 58	Avec FCU n = 241	Analyse bivariée OR brut	p	Analyse multivariée [†] OR ajusté	p
CARACTERISTIQUES						
Score EPICES (moy.)	39.2 ± 23.1	24.1 ± 22.4		***		
Précarité						
Non	20 (34.5%)	151 (62.7%)	Réf		Réf	
Oui	38 (65.5%)	89 (36.9%)	3.22 [1.69-6.25]	***	2.19 [1.04-4.69]	*
Affiliation à la CMUc						
Non	43 (74.1%)	204 (85.7%)				
Oui	15 (25.9%)	37 (14.3%)		■		
Age (moy.)	47.8 ± 6.4	47.6 ± 6.6				
Nombre moyen de filles	2.0 ± 1.0	1.6 ± 0.7		***		
Nombre de filles						
1	37 (63.8%)	109 (45.2%)	Réf		Réf	
2 ou plus	21 (36.2%)	132 (54.8%)	2.13 [1.14-4.07]	*	2.28 [1.16-4.61]	*
Niveau de diplôme						
Supérieur ou égal au bac	20 (34.5%)	141 (58.5%)	Réf			
Inférieur au bac	38 (65.5%)	100 (41.5%)	2.68 [1.42-5.15]	***		
Activité professionnelle						
Actifs	33 (56.9%)	165 (68.5%)				
Inactifs	25 (43.1%)	76 (31.5%)				
FACTEURS DE RISQUE						
Tabac						
Non fumeuses	42 (72.4%)	209 (86.7%)	Réf		Réf	
Fumeuses	16 (27.6%)	32 (13.3%)	2.50 [1.16-5.26]	**	2.32 [1.05-5.02]	*
Antécédents d'IST						
Non	56 (96.5%)	228 (94.6%)				
Oui	2 (3.5%)	13 (5.4%)				
Contraception[†]						
Oui	20 (39.2%)	120 (58.5%)	Réf		Réf	
Non	31 (60.8%)	85 (41.5%)	2.19 [1.17-4.10]	*	2.51 [1.28-5.09]	**

† : <0.1, * : <0.05, ** : <10⁻³, *** : <10⁻⁴, † Analyse réalisée sur 256 sujets

3.2- Taux de participation à la vaccination chez les filles et déterminants associés

Parmi les 427 filles éligibles à la vaccination, seules 37,5% (n=160) en ont bénéficié. Le taux de couverture vaccinale est différent selon l'âge des filles (Tableau 2). Il est passé de 11,6% pour les 11-13 ans à 41,9% pour les 21-29 ans ($p < 2.10^{-7}$). Les meilleurs taux de participation à la vaccination sont observés chez les 17-20 ans.

Tableau 2 - Taux de couverture vaccinale suivant l'âge des filles

	Filles susceptibles d'être vaccinées			
	11-13 ans	14-16 ans	17-20 ans	21-29 ans
Statut vaccinal	n = 69	n = 88	n = 69	n = 198
Non vaccinées	61 (88,4%)	61 (69,3%)	30 (43,5%)	115 (58,1%)
Vaccinées	8 (11,6%)	27 (30,7%)	39 (56,5%)	83 (41,9%)

L'analyse bivariée ne montre pas d'association entre le statut vaccinal des jeunes filles et leurs caractéristiques. Par ailleurs, l'analyse bivariée ne retrouve pas de différence entre le statut vaccinal des filles et les caractéristiques de leurs mères. Notamment, le statut vaccinal des filles ne diffère pas selon le profil de dépistage de leur mère (Tableau 3).

Tableau 3 - Profil de vaccination des filles selon le profil de participation au dépistage de leurs mères

		Filles susceptibles d'être vaccinées (11-29 ans)		p
		Des mères sans FCU n = 99	Des mères avec FCU n = 327	
Statut vaccinal	Pas de vaccination ou ne sait pas	67 (67.68%)	200 (61.16%)	0.29
	Vaccination (au moins une dose)	33 (32.32%)	127 (38.84%)	

3.3- Arguments exprimés par les mères pour justifier la non-vaccination de leurs filles

Parmi les femmes interrogées, 60,5% (n=181) déclarent n'avoir pas vacciné au moins une de leurs filles. Interrogées quant à leurs motivations, l'argument majoritairement renseigné par ces mères concerne le manque d'information (dans 29,3% des cas), notamment chez celles qui ne participent pas au dépistage du CCU (58,1% versus 23,3%, $p < 7.10^{-4}$).

Le Tableau 4 décrit l'ensemble des arguments rapportés par les mères pour justifier la non-vaccination de leurs filles, en fonction de leur profil de dépistage.

Tableau 4 - Raisons invoquée par les mères pour justifier la non-vaccination de leurs filles contre les HPV

Raisons de non-vaccination de la fille	Mères n'ayant pas vacciné au moins une de leurs filles		
	Sans FCU n = 31	Avec FCU n = 150	p
Manque d'information	18	35	***
Prévu ou en cours	4	27	
Refus de la famille	2	21	
Réticence vis-à-vis du vaccin	2	15	
Refus ou non-proposition du médecin	2	17	
Difficulté à parler de sexualité avec sa fille	0	0	
Coût du vaccin ou absence de mutuelle	0	0	
Autre [†]	3	15	

*** : $<10^{-4}$, [†] L'argument principal était l'oubli

4- Discussion

Notre étude montre un taux de participation au dépistage du CCU de 80,6% chez les femmes consultant au sein du Centre d'Examen de Santé de Lille. Il est similaire à celui retrouvé dans l'étude de Haesebaert *et al.* (82,9%).⁴⁰ Ces taux sont largement supérieurs aux chiffres retrouvés au sein de la population féminine française ciblée par le dépistage opportuniste du CCU en France (58%).^{4,5} Malgré un accès facilité (invitation de la CPAM, gratuité de la consultation, etc.), près de 20% des femmes interrogées n'ont pas bénéficié d'un dépistage par FCU au cours des trois dernières années. Parmi les facteurs de non-participation au dépistage du CCU, on retrouve la vulnérabilité économique et sociale, caractérisée dans notre étude le score EPICES élevé et le faible niveau d'études. Le risque de non-conformité aux recommandations du dépistage du CCU est presque trois fois supérieur chez les femmes précaires comparativement à celles non précaires. Une femme ayant arrêté ses études avant le baccalauréat, présente plus de 2,5 fois plus de risque de ne pas participer au dépistage du CCU. Ces résultats sont cohérents avec la littérature. En 2012, Grillo *et al.*^{27,47} rapportent dans une étude portant sur 1843 femmes résidant en région parisienne, âgées de 18 à 66 ans et n'ayant jamais réalisé de FCU, que celles ayant arrêté leurs études en primaire ou n'ayant pas fait d'études ont 2 fois plus de risque que celles ayant fait des études supérieures de n'avoir jamais effectué de frottis ($OR_{ajusté} = 2,09$ - $IC_{95\%} = [1,05-4,15]$). De plus, les femmes résidant dans un quartier défavorisé ont plus de risque de n'avoir jamais fait de FCU comparativement à celles résidant dans un quartier dont les habitants sont de catégorie sociale aisée ($OR_{ajusté} = 2,31$ - $IC_{95\%} = [1,26-4,25]$). Menvielle *et al.*¹⁵ retrouvent des résultats similaires lors de l'enquête Baromètre Cancer 2010 portant sur un échantillon de 3445 femmes âgées de

25 à 65 ans. La situation socioéconomique des femmes est retrouvée comme un facteur déterminant de la participation au dépistage du CCU puisque les femmes ayant arrêté leurs études avant le lycée ont plus de risque de ne pas se dépister contre le cancer du col utérin comparativement à celles ayant été au lycée ($OR_{ajusté} = 1,43$ - $IC_{95\%} = [1,01-2,05]$). De même le fait de bénéficier d'une couverture médicale favorise l'accès au dépistage par FCU ($OR_{ajusté} = 0,68$ - $IC_{95\%} = [0,42-1,09]$ pour les bénéficiaire de la CMUc). Des résultats similaires sont rapportés en Amérique du Nord,^{12,48,49} en Allemagne,²⁶ en Espagne,⁵⁰⁻⁵² ou encore en Italie.⁵³

D'autres facteurs sont également associés à la non-participation au dépistage du CCU. Le nombre de filles, qui renvoie à la parité, semble modifier le comportement des mères vis-à-vis du dépistage puisque les femmes ayant plus d'une fille ont deux fois plus de risque de ne pas se dépister, comparativement à celles ayant une seule fille. Si la parité est retrouvé de façon inconstante dans la littérature comme facteur de risque de non-adhésion au dépistage du CCU,⁵⁴⁻⁵⁶ le tabagisme est associé de façon systématique avec une plus faible participation au dépistage du CCU.⁵⁷⁻⁶⁰ Le non usage de contraception de barrière et le tabagisme traduisent une attitude vis-à-vis du risque qui révèle une population moins soucieuse de sa santé. De plus, la multiparité, l'usage de contraception œstro-progestative et le tabagisme sont associés d'une part au processus carcinogène secondaire à l'infection par les papillomavirus,⁶¹ et au non-recours au dépistage du CCU, d'autre part. Ces déterminants constituent un double fardeau pour les femmes concernées car ils participent à l'évolution vers le cancer du col et ils écartent de sa prévention.

Par ailleurs, cette étude ne retrouve pas de lien entre les caractéristiques des mères et la vaccination de leurs filles, contrairement aux études réalisées en Californie,³⁸ en Flandres,³⁹ ou encore en Rhône-Alpes.⁴⁰ Une première explication réside dans les faibles effectifs inclus dans notre étude (299 femmes) malgré un taux de réponse quasi-exhaustif (99.6%). Le manque de puissance de l'étude pourrait expliquer l'absence de mise en évidence de lien entre le comportement de la mère vis-à-vis de son dépistage et celui vis-à-vis de la vaccination de sa fille. Une seconde explication renvoie aux caractéristiques de la population étudiée et de la méthodologie du recueil des données. Dans l'étude de Chao *et al.*³⁸, les données sont issues du système d'information de la Kaiser Permanente Southern California et un chaînage est fait entre les filles de 9-17 ans et leurs mères. Lefevre *et al.*³⁹ se basent sur les données du Alliance nationale des mutualités chrétiennes belge et un chaînage est opéré entre les personnes de sexe féminin au sein du foyer. Dans l'étude de Haesebaert *et al.*⁴⁰ un

questionnaire est proposé par le médecin généraliste, aux femmes de 18-65 ans, pendant sa consultation en cabinet de ville, en Rhône-Alpes. Comparativement, dans notre étude, le recueil des données est assuré par des gynécologues pendant la consultation en Centre d'Examens de Santé. Les CES ont pour vocation de cibler prioritairement des populations prioritaires en marge du système de soins, avec une catégorie précaire identifiée grâce au score EPICES⁴² pour laquelle la périodicité peut être réduite à un ou deux ans.⁴⁴ Le taux de population précaire consultant au sein des CES sur l'ensemble du territoire national est plus élevé (40%)⁴⁴ comparativement à la population générale (35,7%)⁶².

Dans notre étude, malgré un taux élevé de participation au dépistage du CCU (80,6%), le taux de couverture vaccinale contre les papillomavirus reste faible, avec 37,5% des filles éligibles qui sont réellement vaccinées. Cette proportion varie significativement selon l'âge de la fille allant de 11,6% pour les 11-13 ans à 56,5% pour les 17-20 ans. Une étude française de 2008 montrait que 25% des 14-16 ans et 20% des 17-20 ans étaient vaccinées contre les papillomavirus.⁶³ Notre étude montre des taux plus élevés mais encore nettement insuffisants de participation à la vaccination HPV. Malgré l'avis du HCSP de septembre 2012 recommandant que la vaccination des jeunes filles contre les HPV puisse être pratiquée entre 11 et 13 ans, le référentiel des pratiques de l'EPS, actualisé par la Haute Autorité de Santé en 2013, insiste sur le rôle du médecin des Centres d'Examens de Santé dans la sensibilisation des 14-19 ans, conformément aux objectifs du Plan Cancer 2009-2013.^{45,64} Cette stratégie peut expliquer une couverture vaccinale plus élevée, observée chez les 14-19 ans (41,6%), rattrapant, dans la tranche d'âge suivante, la faible couverture des 11-13 ans.

Le manque d'information est l'argument majoritairement rapporté (dans près de 30% des cas) par les femmes n'ayant pas vacciné au moins une de leurs filles. Le niveau d'information est finalement associé aux deux pratiques préventives des pathologies liées à l'infection par les papillomavirus (dépistage du cancer du col et vaccination anti-HPV) puisque les femmes qui ne se dépistent pas rapportent 2,5 fois plus fréquemment le manque d'information comme raison de non-vaccination de leur fille, que les femmes qui se dépistent.

Cette étude comporte quelques limites. La première concerne le recueil de données déclaratives auprès de certaines personnes défavorisées présentant parfois des difficultés de compréhension de la langue. Cependant, le questionnaire était administré en face à face par un gynécologue qui était sensibilisé à la nécessité de rendre le questionnaire intelligible pour les patientes. Les données recueillies peuvent être considérées comme objectives, ce qui limite le risque de biais. La seconde limite de cette étude concerne l'âge des femmes à l'inclusion. En

effet, seules les femmes âgées de 28-65 ans étaient concernées alors que les recommandations du dépistage du CCU portent sur les femmes de 25 à 65 ans. Ces limites d'âge sont motivées par deux arguments. La limite supérieure correspond aux recommandations relatives au dépistage du cancer du col utérin.⁶⁵ La limite inférieure correspond à l'âge minimal de la mère susceptible d'avoir un enfant en âge d'être vacciné. Depuis septembre 2012, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande que la vaccination des jeunes filles contre le papillomavirus puisse être pratiquée entre les âges de 11 et 14 ans. Afin d'être incluse, une femme doit donc avoir une fille d'au moins 11 ans. Nous avons fait le choix d'inclure les mères à partir de 28 ans car cet âge correspondrait à un âge maternel à l'accouchement de 17 ans. Or, l'âge moyen du premier rapport est de 17,6 ans chez les femmes,⁶⁶ et les grossesses chez les moins de 18 ans ne représentent que 0,5% des naissances en France.^{67,68} La population des femmes interrogées est limitée à celles ayant des filles dont l'âge ne dépasse pas 29 ans. En effet, les premières recommandations du Comité Technique des Vaccinations (CTV) et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) lors de l'introduction des vaccins HPV (en mars 2007) préconisaient la vaccination des jeunes filles de 14 ans, avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV avec une vaccination de rattrapage proposée aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle⁶⁹. Ainsi, en 2013, la femme la plus âgée, éligible pour la vaccination HPV, aurait 29 ans (23 ans au moment des recommandations en 2007).

Les résultats de cette étude suggèrent des pistes pour la modification des modalités d'implémentation de la vaccination HPV et celles du dépistage du CCU qui représentent un paramètre majeur du succès du programme de prévention.⁷⁰ Le rapport du Haut Conseil de Santé Publique recommandait en juillet 2014 d'une part la généralisation rapide de la mise en place du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus sur le territoire national du dépistage, et d'autre part la mise en place de modalités d'administration de la vaccination permettant d'atteindre un pourcentage élevé de jeunes filles, indépendamment de leur niveau social.³² L'implémentation de la vaccination en milieu scolaire semble être la meilleure stratégie comme en témoignent les expériences britannique et australienne.^{71,72}

Le Plan Cancer 2014-2019 a inscrit dans ses objectifs l'accès à un dépistage régulier du cancer du col utérin via un programme national de dépistage organisé, dans la perspective de réduire l'incidence et le nombre de décès par cancer du col de 30% en 10 ans.¹⁰ La généralisation à l'échelle nationale du dépistage du cancer du col utérin permettrait, outre une

progression de la participation, un accès facilité aux populations vulnérables ou les plus éloignées du système de santé. Pour ce faire, une des pistes serait d'intensifier le ciblage des actions destinées aux personnes les plus défavorisées (invitation des Caisses Primaires d'Assurance Maladie, relance courrier, actions associatives, messages de prévention, etc.) afin de les inviter à consulter au sein des centres de prévention, de leur proposer un dépistage du cancer du col utérin et de dispenser une information claire concernant la vaccination contre les papillomavirus humains. Le plan Cancer 2014-2019 prévoit également la diversification des structures de vaccination contre les HPV : centres de vaccination, centres d'examens de santé, centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG), centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST), maisons de santé pluridisciplinaires, etc.⁴¹ La prise en charge des vaccins pratiqués en centres de vaccination publics par l'Assurance maladie, votée dans la loi de finances de la Sécurité sociale 2015, ouvre la possibilité d'un accès plus facile à la gratuité de cette vaccination.¹⁰

5- Conclusion

Les populations bénéficiant d'examens de santé gratuits au sein des Centres d'Examens de Santé semblent bénéficier de messages préventifs ciblés influençant leur participation aux pratiques préventives des pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus (dépistage du CCU et vaccination HPV). Le manque d'information plus que la participation des mères au dépistage du cancer du col semble être associé à la faible participation à la vaccination des filles des consultantes au sein des centres de prévention. Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour les personnes les plus précaires. L'optimisation de couverture vaccinale en France nécessite la mise en place d'un programme organisé de vaccination des jeunes filles. Les recommandations européennes suggèrent que qu'un programme organisé de vaccination contre les HPV soit implémenté préférentiellement en milieu scolaire ou à travers les services publics.⁷³ L'administration de la vaccination HPV en milieu scolaire nécessite une coopération avec l'Éducation nationale, une logistique plus complexe qu'une implémentation dans une structure de soins (nécessité de personnel qualifié, modalités de stockage des vaccins, gestion de leur acheminement, etc.) ainsi qu'une adéquation du programme de vaccination avec le calendrier scolaire (une partie des enfants est scolarisée à domicile).⁷⁴ Par ailleurs, les avantages de l'implémentation en milieu scolaire du rattrapage vaccinal semblent moindres que pour la vaccination de routine du fait de l'âge des adolescentes ciblées qui dépasse l'âge de l'obligation scolaire.^{75,76} À défaut d'une

implémentation de la vaccination organisée en milieu scolaire, les centres de prévention (CES, centres de vaccination, etc.) pourraient offrir une alternative intéressante.

6- Bibliographie

1. Guilbert, P., Peretti-Watel, P., Beck, F. & Gautier, A. Baromètre cancer 2005. *St.-Denis Éditions Inpes* (2006).
2. Allonier, C., Dourgnon, P. & Rochereau, T. *Enquête sur la Santé et la Protection Sociale 2006*. (2008).
3. Allonier, C., Dourgnon, P. & Rochereau, T. *Enquête sur la Santé et la Protection Sociale 2008*. (2010).
4. Montaut, A. Santé et recours aux soins des femmes et des hommes. Premiers résultats de l'enquête Handicap-Santé 2008. *Etudes Résultats Drees* (2010).
5. Beck, F., Guignard, R., Richard, J.-B., Wilquin, J.-L. & Peretti-Watel, P. *Premiers résultats du baromètre santé 2010*. (2012).
6. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques. *L'état de santé de la population en France 2011*. (2012).
7. Institut National de Veille Sanitaire. *Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus*. (2007).
8. DREES. *Etat de santé de la population en France*. (Ministère des Affaires sociales et de la Santé, 2011).
9. Légifrance. *Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806* (2004).
10. Institut National du Cancer. *Premier rapport au président de la République - Plan cancer 2014 -2019*. (Institut National du Cancer, 2015).
11. Haute Autorité de Santé. *État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Synthèse et recommandations—juillet 2010*. 235 (2010).
12. Limmer, K., LoBiondo-Wood, G. & Dains, J. Predictors of cervical cancer screening adherence in the United States: a systematic review. *J. Adv. Pract. Oncol.* **5**, 31–41 (2014).
13. Lavoué, V. *et al.* Un nouveau paradigme pour le dépistage du cancer du col utérin ? *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* **39**, 102–115 (2010).
14. Sicsic, J. & Franc, C. Obstacles to the uptake of breast, cervical, and colorectal cancer screenings: what remains to be achieved by French national programmes? *BMC Health Serv. Res.* **14**, 465 (2014).
15. Menvielle, G., Richard, J.-B., Ringa, V., Dray-Spira, R. & Beck, F. To what extent is women's economic situation associated with cancer screening uptake when nationwide screening exists? A study of breast and cervical cancer screening in France in 2010. *Cancer Causes Control CCC* **25**, 977–983 (2014).
16. Kahn, J. A., Lan, D. & Kahn, R. S. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstet. Gynecol.* **110**, 87–95 (2007).

17. Lin, S.-J. Factors influencing the uptake of screening services for breast and cervical cancer in Taiwan. *J. R. Soc. Promot. Health* **128**, 327–334 (2008).
18. Marlow, L. A. V., Waller, J. & Wardle, J. Sociodemographic predictors of HPV testing and vaccination acceptability: results from a population-representative sample of British women. *J. Med. Screen.* **15**, 91–96 (2008).
19. Philips, Z., Johnson, S., Avis, M. & Whynes, D. K. Human papillomavirus and the value of screening: young women's knowledge of cervical cancer. *Health Educ. Res.* **18**, 318–328 (2003).
20. Marshall, J. G., Cowell, J. M., Campbell, E. S. & McNaughton, D. B. Regional variations in cancer screening rates found in women with diabetes. *Nurs. Res.* **59**, 34–41 (2010).
21. Martinez-Huedo, M. A. *et al.* Adherence to breast and cervical cancer screening in Spanish women with diabetes: associated factors and trend between 2006 and 2010. *Diabetes Metab.* **38**, 142–148 (2012).
22. Thorsteinsson, K. *et al.* Adherence to the cervical cancer screening program in women living with HIV in Denmark: comparison with the general population. *BMC Infect. Dis.* **14**, 256 (2014).
23. Ferrante, J. M., Chen, P.-H. & Jacobs, A. Breast and cervical cancer screening in obese minority women. *J. Womens Health* 2002 **15**, 531–541 (2006).
24. Chan Chee, C., Begassat, M. & Kovess, V. Les facteurs associés au dépistage des cancers du col utérin dans une population mutualiste. *Rev. DÉpidémiologie Santé Publique* **53**, 69–75 (2005).
25. Nelson, W., Moser, R. P., Gaffey, A. & Waldron, W. Adherence to cervical cancer screening guidelines for U.S. women aged 25–64: data from the 2005 Health Information National Trends Survey (HINTS). *J. Womens Health* 2002 **18**, 1759–1768 (2009).
26. Seidel, D., Becker, N., Rohrmann, S., Nimptsch, K. & Linseisen, J. Socio-demographic characteristics of participation in the opportunistic German cervical cancer screening programme: results from the EPIC-Heidelberg cohort. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **135**, 533–541 (2009).
27. Grillo, F., Vallée, J. & Chauvin, P. Inequalities in cervical cancer screening for women with or without a regular consulting in primary care for gynaecological health, in Paris, France. *Prev. Med.* **54**, 259–265 (2012).
28. Ackerson, K. & Gretebeck, K. Factors influencing cancer screening practices of underserved women. *J. Am. Acad. Nurse Pract.* **19**, 591–601 (2007).
29. Van Til, L., MacQuarrie, C. & Herbert, R. Understanding the barriers to cervical cancer screening among older women. *Qual. Health Res.* **13**, 1116–1131 (2003).
30. van der Aa, M. A. *et al.* Geographical relationships between sociodemographic factors and incidence of cervical cancer in the Netherlands 1989–2003. *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP* **17**, 453–459 (2008).
31. Murphy, G., Daly, L., Kelleher, C. C. & Clarke, A. Factors affecting non attendance in screening programmes. *Ir. Med. J.* **101**, 92 (2008).
32. HCSP. *Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées.* (Haut Conseil de la Santé Publique, 2014). at <<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>>

33. Fonteneau, L., Ragot, M., Guthmann, J.-P. & Lévy-Bruhl, D. Use of health care reimbursement data to estimate vaccination coverage in France: Example of hepatitis B, meningitis C, and human papillomavirus vaccination. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* (2015). doi:10.1016/j.respe.2015.06.005
34. Kessels, S. J. M. *et al.* Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. *Vaccine* **30**, 3546–3556 (2012).
35. Fisher, H., Trotter, C. L., Audrey, S., MacDonald-Wallis, K. & Hickman, M. Inequalities in the uptake of human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* **42**, 896–908 (2013).
36. Fernández de Casadevante, V., Gil Cuesta, J. & Cantarero-Arévalo, L. Determinants in the Uptake of the Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review Based on European Studies. *Front. Oncol.* **5**, (2015).
37. Eurosurveillance editorial team. Updated version of ECDC Guidance on human papillomavirus vaccines in Europe available. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* **17**, (2012).
38. Chao, C., Slezak, J. M., Coleman, K. J. & Jacobsen, S. J. Papanicolaou screening behavior in mothers and human papillomavirus vaccine uptake in adolescent girls. *Am. J. Public Health* **99**, 1137–1142 (2009).
39. Lefevre, E. *et al.* Like mother, like daughter? Mother's history of cervical cancer screening and daughter's Human Papillomavirus vaccine uptake in Flanders (Belgium). *Vaccine* **29**, 8390–8396 (2011).
40. Haesebaert, J. *et al.* French women's knowledge of and attitudes towards cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination among those with 14 - 18 year old daughters: a quantitative-qualitative study. *BMC Public Health* **12**, 1034 (2012).
41. INCa (Institut National du Cancer). *Plan cancer 2014-2019 - Guérir et prévenir les cancers: donnons les mêmes chances à tous, partout en france.* (2014).
42. Labbe, E. *et al.* Un indicateur de mesure de la précarité et de la «santé sociale»: le score EPICES. *Rev. Ires* 3–49 (2007).
43. Afriteab, A., Bourgueilac, Y., Dufourneta, M. & Mousquèsabc, J. Les personnes recourant aux 21 centres de santé de l'étude Epidaure-CDS sont-elles plus précaires? *Quest. D'économie Santé* (2011). at <<http://www.irdes.fr/Publications/2011/Qes165.pdf>>
44. Cour des Comptes. *Rapport de la Cour des Comptes - Chapitre IX Les centres d'examens de santé.* 243–262 (2009). at <https://www.google.fr/url?url=https://www.ccomptes.fr/content/download/1265/12398/version/1/file/Chap9-centres-examens-de-sante.pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=AXhrVJmdEIXkaOWZgogM&ved=0CBQQFjAA&sig2=uM6qqpBGNO09Nnnaf-45hg&usg=AFQjCNEPnH_DSR7Mc1rvIS_ymWTFbc0BnQ>
45. HAS. *Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS).* (2013). at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08__vf_mel.pdf>
46. R. Core Team. *R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2012.* (ISBN 3-900051-07-0, 2014).

47. Grillo, F., Soler, M. & Chauvin, P. L'absence de dépistage du cancer du col de l'utérus en fonction des caractéristiques migratoires chez les femmes de l'agglomération parisienne en 2010. *InVS BEH* 2–3 (2012).
48. Chen, H.-Y., Kessler, C. L., Mori, N. & Chauhan, S. P. Cervical cancer screening in the United States, 1993-2010: characteristics of women who are never screened. *J. Womens Health* 2002 **21**, 1132–1138 (2012).
49. Elit, L. *et al.* Sociodemographic factors associated with cervical cancer screening and follow-up of abnormal results. *Can. Fam. Physician Médecin Fam. Can.* **58**, e22–31 (2012).
50. López-de-Andrés, A. *et al.* Predictors of breast and cervical cancer screening in a Spanish metropolitan area. *J. Womens Health* 2002 **19**, 1675–1681 (2010).
51. Martín-López, R. *et al.* Breast and cervical cancer screening in Spain and predictors of adherence. *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP* **19**, 239–245 (2010).
52. Martín-López, R. *et al.* Trend in cervical cancer screening in Spain (2003-2009) and predictors of adherence. *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP* **21**, 82–88 (2012).
53. Damiani, G. *et al.* Socioeconomic disparities in the uptake of breast and cervical cancer screening in Italy: a cross sectional study. *BMC Public Health* **12**, 99 (2012).
54. Ncube, B., Bey, A., Knight, J., Bessler, P. & Jolly, P. E. Factors associated with the uptake of cervical cancer screening among women in portland, Jamaica. *North Am. J. Med. Sci.* **7**, 104–113 (2015).
55. Polrit, K., Kamsa-ard, S., Jirapornkul, C. & Promthet, S. Proximity of health care center and cervical cancer screening uptake in Thailand. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* **16**, 2899–2902 (2015).
56. Shekhar, S., Sharma, C., Thakur, S. & Raina, N. Cervical cancer screening: knowledge, attitude and practices among nursing staff in a tertiary level teaching institution of rural India. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* **14**, 3641–3645 (2013).
57. MacLaughlan, S. D., Lachance, J. A. & Gjelsvik, A. Correlation between smoking status and cervical cancer screening: a cross-sectional study. *J. Low. Genit. Tract Dis.* **15**, 114–119 (2011).
58. Coughlin, S. S., Uhler, R. J., Hall, H. I. & Briss, P. A. Nonadherence to breast and cervical cancer screening: what are the linkages to chronic disease risk? *Prev. Chronic. Dis.* **1**, A04 (2004).
59. Simoes, E. J. *et al.* Predictors of compliance with recommended cervical cancer screening schedule: a population-based study. *J. Community Health* **24**, 115–130 (1999).
60. Byrne, M. M. *et al.* Cancer screening behaviors among smokers and non-smokers. *Cancer Epidemiol.* **34**, 611–617 (2010).
61. Castellsagué, X. & Muñoz, N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 20–28 (2003).
62. Mayer, N. Les effets politiques de la crise : le vote des personnes pauvres et précaires en 2012. *Inf. Soc.* **180**, 52–59 (2013).

63. Rouzier, R. & Giordanella, J.-P. Coverage and Compliance of Human Papillomavirus Vaccines in Paris: Demonstration of Low Compliance With Non-School-Based Approaches. *J. Adolesc. Health* **47**, 237–241 (2010).
64. HSCP. *Avis du Haut Conseil en Santé Publique relatif aux infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination.* (2012). at <<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>>
65. HAS. *Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France.* (2010). at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/fiche_de_synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf>
66. Bajos, N. & Bozon, M. *Contexte de la sexualité en France.* (2008). at <<http://www.anrs.fr/content/download/483/3662/file/DP%2013%20mars%2007%20-%20Premiers%20r%C3%A9sultats%20de%20l'5C%27enqu%C3%AAt%20CSF.pdf>>
67. INSEE. *Natalité et fécondité.* (2010). at <http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=T11F034>
68. INSEE. *Natalité et fécondité.* (2012). at <http://www.insee.fr/fr/insee_regions/reunion/themes/dossiers/parite/parite_pop_fam_natalite_fecondite.pdf>
69. CSHPF. *Avis du comité technique des vaccinations et du conseil supérieur d'hygiène publique de France, Section des maladies transmissibles - Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18.* (2007). at <<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports3?ae=avisrapports3&clef=33&clefr=36&menu=09#resultat>>
70. Regan, D. G. & Hocking, J. S. Greatest effect of HPV vaccination from school-based programmes. *Lancet Infect. Dis.* **15**, 497–498 (2015).
71. Hopkins, T. G. & Wood, N. Female human papillomavirus (HPV) vaccination: global uptake and the impact of attitudes. *Vaccine* **31**, 1673–1679 (2013).
72. Brotherton, J. M. L., Liu, B., Donovan, B., Kaldor, J. M. & Saville, M. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in young Australian women is higher than previously estimated: independent estimates from a nationally representative mobile phone survey. *Vaccine* **32**, 592–597 (2014).
73. Elfström, K. M., Arnheim-Dahlström, L., von Karsa, L. & Dillner, J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **51**, 950–968 (2015).
74. European Centre for Disease Prevention and Control. *Guidance Introduction of HPV vaccines in European Union countries.* (2012).
75. von Karsa, L. *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* (2015). doi:10.1016/j.pvr.2015.06.006
76. Couto, E., Sæterdal, I., Juvet, L. K. & Klemp, M. HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* **14**, 867 (2014).

7- Annexe : questionnaire

Age : ____

Quel est votre niveau d'études ?

- Ne sait pas lire ou écrire le français
- Sans diplôme
- Certificat d'études primaires
- CAP, BEP, certificat de fin d'apprentissage, BEPC
- Baccalauréat de l'enseignement général, professionnel, de technicien, brevet de technicien
- Diplôme du premier cycle universitaire (DUT, BTS)
- Diplôme au moins équivalent au deuxième cycle (licence, maîtrise, école d'ingénieur, ...)

Quelle est votre situation professionnelle ?

- Agriculteurs
- Artisans, commerçants, chef d'entreprises
- Cadres et professions intellectuelles supérieures
- Professions intermédiaires
- Employés
- Ouvriers
- Sans activité professionnelle

Quel est votre statut tabagique ?

- Non-fumeur
- Ex-fumeur
- Fumeur actuel

Bénéficiez-vous de la CMUc ?

- Oui
- Non

Avez-vous des enfants ?

- Oui
- Non

Si oui, combien de filles ?

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4+

Sont-elles vaccinées contre le cancer du col de l'utérus (vaccin Gardasil ou Cervarix) ?

Fille 1	Fille 2	Fille 3	Fille 4	Fille 5
Age : ____	Age : ____	Age : ____	Age : ____	Age : ____
Vaccinée : • Oui • Non • Ne sais pas	Vaccinée : • Oui • Non • Ne sais pas	Vaccinée : • Oui • Non • Ne sais pas	Vaccinée : • Oui • Non • Ne sais pas	Vaccinée : • Oui • Non • Ne sais pas

Si elles ne sont pas vaccinées, pourriez-vous indiquer la raison?

- Je ne suis pas informée
- Ma famille ne veut pas (mari, enfants, proches...)
- Mon médecin refuse ou ne me l'a pas proposé
- J'ai des difficultés à parler de sexualité avec ma fille
- Je n'ai pas de mutuelle et le vaccin est trop cher
- Réticence vis-à-vis du vaccin
- Vaccination prévue ou en cours

Score EPICES : ____

Avez-vous déjà eu une maladie sexuellement transmissible ?

- Oui
- Non

Quelle est votre méthode de contraception ?

- Aucune
- Stérilet
- Préservatif
- Pilule, implant
- Ligature des trompes
- Autre

Avez-vous eu un FCU durant ces 3 dernières années ?

- Oui
- Non

3- Mise en perspective

L'analyse des déterminants de recours aux politiques préventives des pathologies liées aux infections par les HPV chez les personnes les plus précaires est essentielle dans la lutte contre les inégalités sociales de santé. La population qui consulte au sein des Centres d'Examens de Santé est réputée plus précaire et en marge du système de soins. Néanmoins, les résultats de l'étude présentée ici montrent que les patientes interrogées présentent un taux de participation au dépistage du cancer du col utérin supérieur à celui de la population générale bien que des disparités continuent à exister entre les femmes suivant leur statut socio-économique et leurs attitudes vis-à-vis du risque. Les taux de vaccination observés chez les filles des femmes interrogées sont également supérieurs à la couverture vaccinale mesurée au sein de la population générale. Néanmoins, le profil de vaccination des filles ne semble pas associé à celui de participation au dépistage des mères et le manque d'information domine les arguments avancés par les mères qui ne vaccinent pas leurs filles. Ces résultats sont informatifs d'une part sur le comportement des mères précaires vis-à-vis de la prévention (pour elles et leurs enfants), et d'autre part, sur le rôle joué par les centres de prévention et d'éducation pour la santé sur la diffusion de messages préventifs, influençant les comportements des usagers.

Assurément, cette étude souffre d'un biais de recrutement et sa généralisation à l'ensemble des Centres d'Examens de Santé pourrait parfaire l'interprétation des résultats et leur extrapolation à l'échelle nationale. Par ailleurs, le fait que le lien entre le comportement des mères par rapport à leur propre prévention et celui qu'elles choisissent pour leur filles n'ait pas été mis en évidence, pourrait être expliqué par l'impact des messages préventifs dispensés par les médecins des CES, mais également par un manque de puissance de l'étude. Une manière de répondre à cette interrogation consiste à consulter les données de remboursement de l'Assurance maladie afin d'analyser les consommations de frottis cervico-utérins des mères et celles de doses de vaccins HPV de leurs filles (ayant droit de sexe féminin dans la tranche d'âge des recommandations).

Nous avons initié une étude épidémiologique observationnelle, rétrospective, établie à partir d'une base de données individuelles relatives aux consommations de politiques préventives (DCIR^{††} - SNIIRAM^{‡‡}) et d'une base de données agrégées relatives aux caractéristiques sanitaires et socio-économiques de la commune de résidence. L'objectif de cet étude est

^{††} DCIR : Datamart de Consommation Inter-Régimes

^{‡‡} SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

d'explorer le lien entre les déterminants de la vaccination anti-HPV et ceux du dépistage du cancer du col, et d'évaluer l'influence des déterminants socio-économiques sur la participation aux politiques préventives des pathologies liées aux HPV, en France métropolitaine.

Les taux de couverture vaccinale et de dépistage sont classiquement estimés soit à partir d'enquêtes déclaratives, soit à partir de l'EGB^{§§}. Dans une perspective d'exhaustivité dans la mesure de la participation aux politiques préventives anti-HPV, le recours aux données du SNIIRAM offre de véritables opportunités. En effet, cette base regroupe l'ensemble des consommations vaccinales (doses de vaccin anti-HPV) et de dépistage (FCU) réalisées dans le secteur libéral et remboursées en routine. D'autres variables relatives aux caractéristiques des individus (âge, lieu de résidence...) et au parcours de soins (prescripteur, nombre de consultations, consommation de COP^{***}...) sont renseignées dans la base du SNIIRAM, permettant ainsi de dresser un profil de consommation de soins et de participation aux stratégies préventives. La quantité des données à extraire et à analyser impose la constitution à partir du SNIIRAM de quatre cohortes aux âges-clé des recommandations de vaccination et de dépistage.

Cette nouvelle étude vise à identifier l'influence du lieu de résidence (commune de résidence) sur la participation des femmes aux politiques préventives des pathologies liées aux HPV (vaccination et dépistage).³³² Cette étape mixera des données individuelles (caractéristiques individuelles, statut du bénéficiaire, profil de recours aux soins) et des données relatives aux territoires de résidence (indice de défaveur sociale, offre de soins). L'usage de la régression logistique multiniveaux permettra de distinguer les effets relatifs aux caractéristiques individuelles de ceux relatifs au contexte qui influent sur la participation des femmes aux mesures préventives des pathologies liées aux HPV.³³³⁻³³⁵

En outre, les résultats de l'étude présentée ici suggèrent un accès facilité au dépistage du cancer du col utérin et à la vaccination contre les papillomavirus. Des actions publiques sont attendues pour répondre aux faibles taux de couverture vaccinale contre les HPV. La migration d'un programme de vaccination opportuniste contre les papillomavirus à un programme organisé en milieu scolaire est recommandé à l'échelle européenne mais semble difficile à réaliser en France, vu les réticences de l'Éducation nationale. Des structures de prévention telles que les Centres d'Examens de Santé pourraient constituer une excellente

^{§§} EGB : Échantillon Généraliste des Bénéficiaires

^{***} COP : Contraception oestro-progestative

alternative pour l'implémentation du programme puisqu'elles arrivent à capter les populations les plus défavorisées et celles en marge du système de santé et pour lesquelles la vaccination serait la plus profitable.

VI- Acceptabilité de la vaccination contre les papillomavirus humains - la place des forums de discussion en ligne dans le monitoring des opinions

1- Contexte et motivation de l'étude

Le chapitre précédent explore les attitudes des mères vis-à-vis des actions de prévention et propose des pistes pour capter les populations à dépister contre le cancer du col utérin et à vacciner contre les papillomavirus, notamment en facilitant l'accès aux programmes préventifs aux femmes précaires ou en marge du système de soins. Néanmoins, les faibles taux de couverture vaccinale contre les HPV ne peuvent être expliqués uniquement par les déterminants socio-économiques.³³⁶ L'acceptabilité des vaccins est un paramètre essentiel de l'adhésion au programme, et l'analyse de ses déterminants est fondamentale dans l'évaluation des stratégies vaccinales.

Bien que l'acceptabilité de la vaccination - notamment infantile - soit bonne dans la plupart des populations, un faible nombre s'y oppose.³³⁷⁻³³⁹ D'autres sont en faveur de vaccinations sélectives et souhaitent discuter les stratégies vaccinales. D'autres encore reportent le moment de la vaccination ou acceptent de se vacciner sans conviction. L'analyse des attitudes vis-à-vis de la vaccination montrent un continuum d'acceptabilité plutôt qu'une dichotomie pro/anti-vaccinaux.³⁴⁰

Lorsque l'acceptabilité d'un vaccin ou d'un programme de vaccination par une communauté est plus faible que prévu compte tenu des informations fournies et des services disponibles, on parle d'*hésitation à l'égard des vaccins*, définie par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'Organisation Mondiale de la Santé comme le retard ou le refus d'un vaccin disponible.³⁴⁰ Les déterminants de l'hésitation vis-à-vis des vaccins ont été explorés.^{340,341} Ils associent des facteurs contextuels (augmentation du nombre de nouveaux vaccins ciblant de nombreuses pathologies, diffusion de messages négatifs relayés par Internet et les médias sociaux, faible prévalence des maladies à prévention vaccinale, perte de confiance dans les institutions étatiques et scientifiques, facteurs religieux, culturels, politiques, etc.), des facteurs organisationnels et logistiques (facilité à obtenir un rendez-vous, temps d'attente, accessibilité géographique des services de soins, coûts directs et indirects, motivation et attitudes des professionnels de la santé, modalités d'administration du vaccin, nouvelles recommandations, injections multiples au cours d'une même consultation, etc.) ainsi que des facteurs individuels (niveau d'éducation, statut socio-économique, composition du foyer, effets indésirables perçus ou avérés, remise en question de la nécessité de vacciner,

confiance accordée au système de santé, perception de la vaccination du professionnel de santé et sa communication autour, etc.).³⁴⁰⁻³⁴²

De nombreuses études basées sur les questionnaires ont exploré l'acceptabilité de la vaccination HPV auprès des adolescents, de leurs parents et des professionnels de santé.³⁴³⁻³⁵³ Néanmoins, peu ont concerné la France.^{69,354} Pourtant, la France accuse un retard important concernant la vaccination contre les HPV, par rapport à nombre de ses voisins européens. La couverture vaccinale des jeunes filles de 16 ans ne dépasse pas les 20% (31 décembre 2013) quand elle atteint jusqu'à 80 % au Danemark, au Portugal ou en Grande-Bretagne.³⁵⁵ Ces faibles taux de couverture vaccinale suggèrent une faible acceptabilité de cette vaccination et une hésitation à son égard.

Si la méfiance vis-à-vis de la vaccination en France est souvent mise sur le compte des ligues anti-vaccination de plus en plus puissantes, grâce notamment aux possibilités de communication offertes par Internet,³⁵⁶ il apparaît néanmoins que l'attitude des autorités sanitaires n'offre pas toujours une réponse très lisible, renforçant le sentiment de méfiance de la population. Les adolescents, comme leurs parents se réfugient dans les nouveaux modes de communication en ligne, plus accessibles que les professionnels de santé, pour chercher des informations sur les pathologies et les manières de les prévenir. Pour exemple, la recherche d'information concernant la santé sur Internet est la troisième activité en ligne aux États-Unis.³⁵⁷ Internet semble le moyen de recherche préférentiel d'information sur le vaccin HPV.³⁵⁸ Majoritairement, la recherche d'information sur la santé s'effectue directement sur un moteur de recherche plutôt que sur des portails médicaux ou les sites de sociétés savantes.^{359,360} Les forums de discussion en ligne offrent la possibilité de partager ses angoisses et d'avoir des réponses rapides à ses interrogations, même si elles sont parfois fausses.

2- Contribution

Le travail présenté ici décrit l'analyse des opinions concernant la vaccination contre les papillomavirus humains, exprimées par les internautes sur le forum de discussions en ligne du site d'information en santé, Doctissimo[®].

La contribution est présentée sous la forme d'un article, telle qu'elle sera valorisée. L'article est présenté ici dans sa version anglaise. Il est destiné à une revue internationale anglophone à comité de lecture. Par ailleurs, une version précédente de ce travail a été valorisée en communication orale dans un congrès international.³⁶¹

Social media monitoring and acceptability of Human Papillomavirus vaccines: online opinions expressed on health information website forum as a proxy

Abstract

In addition to classical studies addressing vaccine acceptability, data provided by online discussion forums enable vaccine hesitancy assessment. The aim of this study is to explore sentiments about human papillomavirus (HPV) vaccines, spontaneously expressed by web users on the online discussions forum of the health information website Doctissimo®.

Postings focusing on HPV vaccines were extracted through an automatized process. A literature-based analytical grid was developed to review web users' questions, opinions and narratives. Sentiments analyses were expert-based and coded positive, negative or neutral for three categories: vaccine efficacy, safety and perceptions. Postings impact was measured through the amount of views. Statistical analyses were performed on R.

Extracted data found 14741 postings grouped in 234 topics related to HPV vaccination, published online between November 23rd, 2006 and December 23rd 2013. Within these postings, only 44.1 % were relevant. Each posting was viewed 3625 times on average. Within the 6507 relevant postings, 43.6 % reported a positive sentiment, 45.7 % a negative sentiment and 10.7 % a neutral sentiment about HPV vaccines. Globally, negative sentiments rose from 28.6 % in 2006 to 42.2 % in 2013, reaching a peak of 60% in 2010. Arguments presented in negative sentiment postings involved most often vaccine safety (54.7 % versus 35.5 %, $p < 10^{-15}$) as well as perceptions and beliefs themes (52.1 % versus 36.6 %, $p < 10^{-10}$), whereas arguments in positive sentiment postings referred to vaccine efficacy (43.3 % versus 23.5 %, $p < 10^{-15}$). As postings pertain to topics, a compiled analysis show 52.1 % of the topics expressed globally positive sentiments about HPV vaccine, 26.9 % reported negative global sentiments and 18.4% neutral sentiments. Moreover, few contributors (607 unique pseudonyms) and 3 % of them are “influencers” providing 56% of the postings. Contributors tracking shows consistency in opinions expressed in the same topic and through time.

This study shows the ability to sample public opinion about HPV vaccines through online discussion forum sentiments analyses. This offers perspectives for vaccine hesitancy monitoring and online community management.

1- Introduction

Successfulness in reduction of vaccine-preventable diseases prevalence relies on high participation to vaccination programs.¹ In most countries, high coverage rates of childhood vaccination imply that mandatory vaccinations remain widely accepted.² However, vaccine hesitancy is increasingly growing since concerns are expressed among the population regarding the safety and usefulness of vaccines, especially new ones considered less safe than older vaccines.^{3,4} Human Papillomavirus (HPV) vaccines, licensed since 2006/7, suffer sub-optimal coverage rates in several parts of the developed world.^{5,6} Suggested reasons range from the choice of vaccination implementation to deprivation determinants, including unwillingness to accept the vaccine.⁷ Many questionnaire-based surveys explored the acceptability of HPV vaccine uptake among parents, health care providers and adolescent females and males⁸. These works highlighted important doubts and concerns regarding vaccination even among parents who vaccinated their children.⁹ From the parents' perspective, barriers to vaccination against HPV are related to daughter's young age at vaccination and unknowns about long-term safety of the vaccines.¹⁰ Other reasons for vaccine hesitancy and low uptake rates involve low knowledge levels regarding HPV natural history and the HPV vaccines.¹¹ Very closely after doctors, Internet is shown to be the second most important information source for European women on topics related to the HPV infection and its vaccines.¹² High quality information about HPV vaccine is available online, especially provided by public agencies. Nevertheless, some health-related websites and their attached online forums provide inaccurate information.¹³ Yet, HPV-related information on the web seems to impact knowledge and attitudes towards HPV vaccination.¹⁴ Some recent studies focusing on social media (Myspace[®] blogs, YouTube[®], Twitter[®], etc.) explored the public's opinions about HPV vaccination as web users went online to seek information and debate about the HPV vaccines.¹⁵ Using new media as a data source providing the sentiments expressed online enables the measurement of HPV vaccine knowledge and acceptability, in addition to the traditional approach using questionnaires. The aim of this study is to explore sentiments about HPV vaccination, spontaneously expressed by web users on the online discussion forum of the health information website Doctissimo[®].

2- Material and methods

On January 6th, 2014, data were extracted from Doctissimo[®] website, considered as the most visited website for health questions in French-speaking countries. The website discussion forum was searched to demarcate the forum sub-category focusing on vaccination. Threads

structure and HTML code were analyzed and locations were parsed to identify the topics related to the HPV vaccination and their relevant posts (**Appendix**). Extracted data were structured and stored in a database. An ergonomic interface was developed in Visual Basic to keep messages structure and chaining unmodified (file available on request). A literature-based analytical grid was developed to review web users' questions, opinions and narratives (**Appendix**). We assumed acceptability of HPV vaccines to be measured through web user's global sentiment expressed in each posting, constructed through the sum of expressed arguments that were classed into three categories: (i) vaccine efficacy, (ii) vaccine safety and (iii) perceptions and beliefs regarding vaccination. The postings were independently graded by two investigators (97 % agreement, Cohen's $\kappa=0.88$). To test chatters opinions consistency through time, we tracked the chatters' sentiments evolution through different messages inside a single topic but also through different topics they were involved in. Descriptive statistics were performed on R version 3.1.

3- Results

3.1- Postings analysis

The extracted data found 3690 topics related to vaccination on Doctissimo[®] forum, including 136 438 postings, between March 11th, 2002 and January 5th, 2014. Solely 234 topics focused on HPV vaccination, with 14 741 messages posted between November 23rd, 2006 and December 23rd, 2013. Within these postings, 44.1 % (n=6507) messages reported an opinion about HPV vaccine, 43.6 % (n=2839) of which was positive, 45.7 % (n=2974) negative and 10.7 % (n=694) neutral.

Globally, 33.7% (n=2192) of the postings addressed the vaccine efficacy topic, 45.4 % (n=995) of which expressing a positive sentiment, 31% (n=679) a negative sentiment and 23.6 % (n=518) a neutral sentiment. Then, 43.9 % (n=2854) of the postings addressed vaccine safety topic, 31.3 % (n=893) of which with a positive sentiment, 59.6 % (n=1701) with a negative sentiment and 9.1 % (n=260) with a neutral sentiment. Next, 40.3 % (n=2620) of the postings reported perceptions and beliefs about vaccination, 40.2 % (n=1054) of which were positive, 59.7 % (n=1563) negative and 0.1 % neutral.

Besides, 21.2 % (n=1380) of the postings contained an argued opinion and 13.7 % (n=890) contained a link to an external reference (**Table 1**). Comparatively to positive sentiment postings, arguments presented in negative sentiment postings involved most often vaccine safety (54.7 % versus 35.5 %, $p < 10^{-15}$) as well as perceptions and beliefs themes (52.1 %

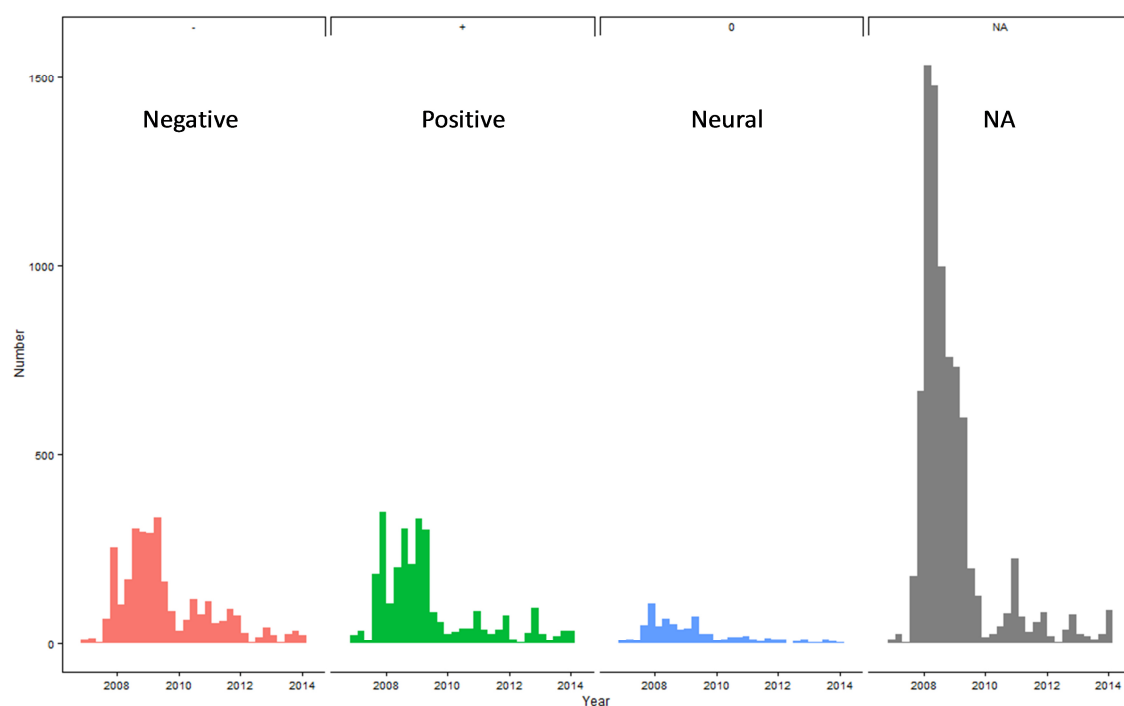
versus 36.6 %, $p < 10^{-10}$). Conversely, arguments in positive sentiment postings referred to vaccine efficacy (43.3 % versus 23.5 %, $p < 10^{-15}$). Moreover, arguments in postings expressing a positive global opinion were mainly based on scientific literature (69.8 %) and narratives (17.6 %), whereas arguments in postings expressing a negative global opinion were mainly sourced with Internet websites (56.3 %), narratives (17.0 %) and more rarely with scientific literature (16.3 %).

Table 1 - Arguments & references cited by Doctissimo® forum users in sentiments about HPV vaccination

Reported arguments	Frequency	External reference	Frequency
Scientific literature	39.5 %	Scientific literature	36.2 %
Internet website	35.1 %	Anti-vaccine website	30.8 %
Narrative	17.8 %	Website (not specified)	16.2 %
Print media	5.1 %	Print media	7.9 %
TV press	1.8 %	Video	5.5 %
Affirmation	0.4 %	Doctissimo® website	2.4 %
Scientific	0.2 %	Pro-vaccine website	1.0 %
		Search engine	0.1 %

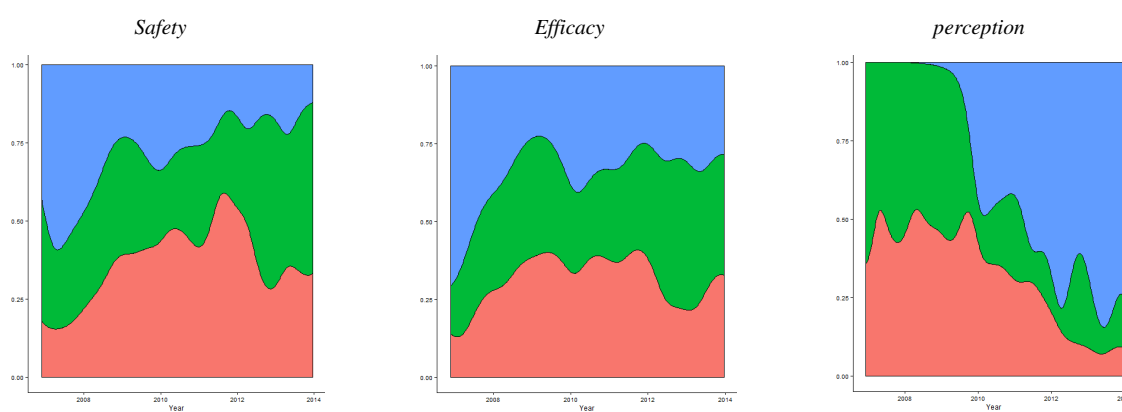
Global opinions about HPV vaccination evolved through time between 2006 and 2013. Negative sentiments rose from 28.6 % in 2006 to 42.2 % in 2013, reaching a peak of 60.0 % in 2010 (**Figure 1**).

Figure 1 - Evolution through time of opinions regarding HPV vaccine



Positive sentiments about vaccine efficacy decreased from 73.9 % in 2006 to 59.4 % in 2013 with a nadir reaching 35.4 % in 2010 (**Figure 2**). At the launch of the HPV vaccine (2006), opinions about vaccine efficacy were very favorable and positive sentiments represented 73.9 % (vs 26.1 % of negative sentiments). Moreover, no neutral sentiments were expressed at that time. Nevertheless, confidence in vaccine efficacy decreased since 2007 with solely 40.5 % of positive sentiments and 42.6 % of neutral sentiments. Negative sentiments about vaccine efficacy ranged between 30 % and 45 % in the period 2008-2013 (45.5 % in 2010 and 30.2 % in 2013).

Figure 2 - Evolution through time of opinions regarding HPV vaccine (efficacy / safety / perception)



Positive sentiments about vaccine safety evolved in a smaller range around 30 %, with a peak of confidence in 2012 reaching 43.3 %. Negative sentiments ranged between 50 % and 60 % (58.3 % in 2006 and 54.1 % in 2013) with a peak of hesitancy in 2010 reaching 67.1 %. Neutral sentiments about HPV vaccine safety represented 25 % when the vaccine was first licensed (2006) and decreased to situate around 10 % (between 2008 and 2013).

Regarding perceptions and beliefs about vaccination, neutral sentiments were barely expressed. Positive sentiments decreased gradually from 60 % to 30 % between 2006 (58.3 %) and 2011 (30.0 %). Years 2012 and 2013 showed better perceptions of vaccination since positive sentiments exceeded 50 % (52.5 % and 51.0 % respectively). Negative perceptions never fell under 40 % and peaked at 71.3 % in 2010.

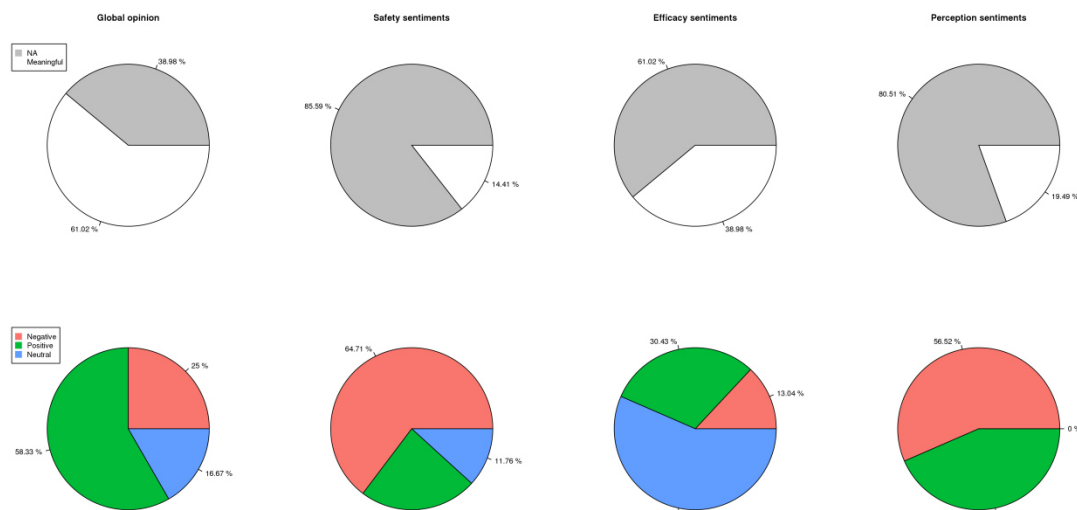
3.2- Topics analysis

Postings pertain to topics. Topic analysis is interesting since it provides a global vision of the discussion between chatters with the evolution of the sentiments expressed and the related arguments. Besides, analysis by topic is informative about the global opinion captured after

the thread of postings is read. It is also a mean to test consistency between postings analysis and thread global conclusion.

Between 2006 and 2013, 52.1 % of the topics expressed globally positive sentiments about HPV vaccine, 26.9 % reported negative global sentiments and 18.4% neutral sentiments. Moreover, 43.2 % of the topics reported positive sentiments about HPV vaccine efficacy, 15.0 % negative sentiments and 26.5 % neutral sentiments. Besides, 30.8 % of the topics expressed positive sentiments about HPV vaccine safety, 48.3 % negative sentiments and 7.7 % neutral sentiments. Finally, 26.9 % of the topics expressed positive sentiments about perception and beliefs regarding vaccination whereas 43.6% of the topics reported negative sentiments. **Figure 3** provides an example of vaccine sentiments analysis in a random topic.

Figure 3 - Example of a topic analysis

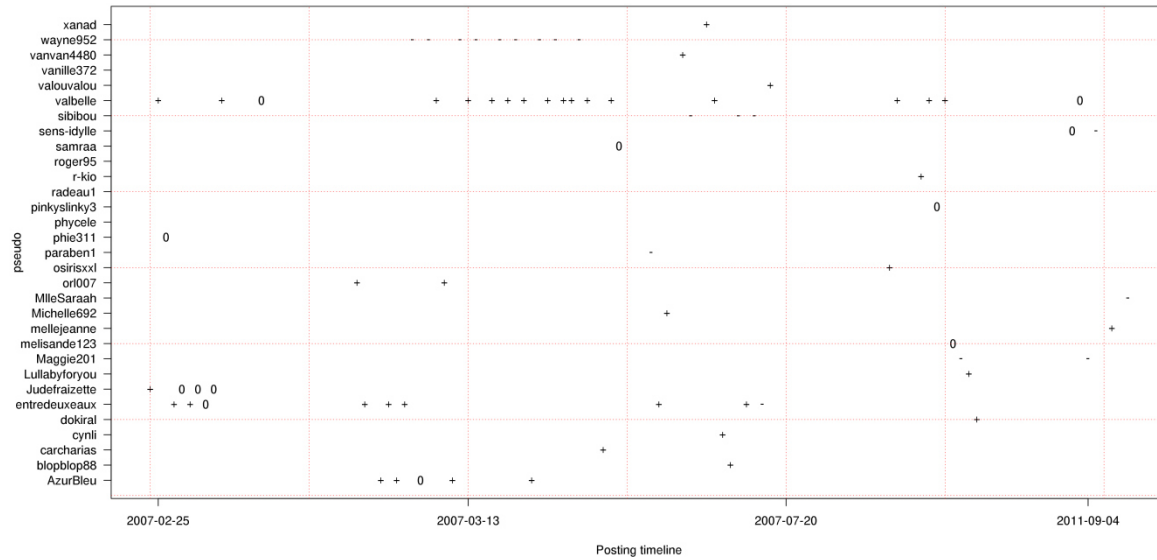


3.3- Chatters analysis

After excluding suppressed profiles (20.2 % of the pseudonyms), 607 chatters posted the 14 741 messages. The mean number of postings per chatter was 26 messages. However, 97 % of the chatters posted 5 messages or less. The 3 % remaining are identified as “influencers” or “opinion leaders” as they provide alone 56 % of the database by posting 100 to 1400 messages each.

Tracking chatters’ sentiments in a single topic shows global consistency of chatters’ opinions through the topic. **Figure 4** provides an example of chatters’ sentiment evolution. The same conclusions apply to chatters’ opinions evolution in time regardless the topic (**Figure 5**).

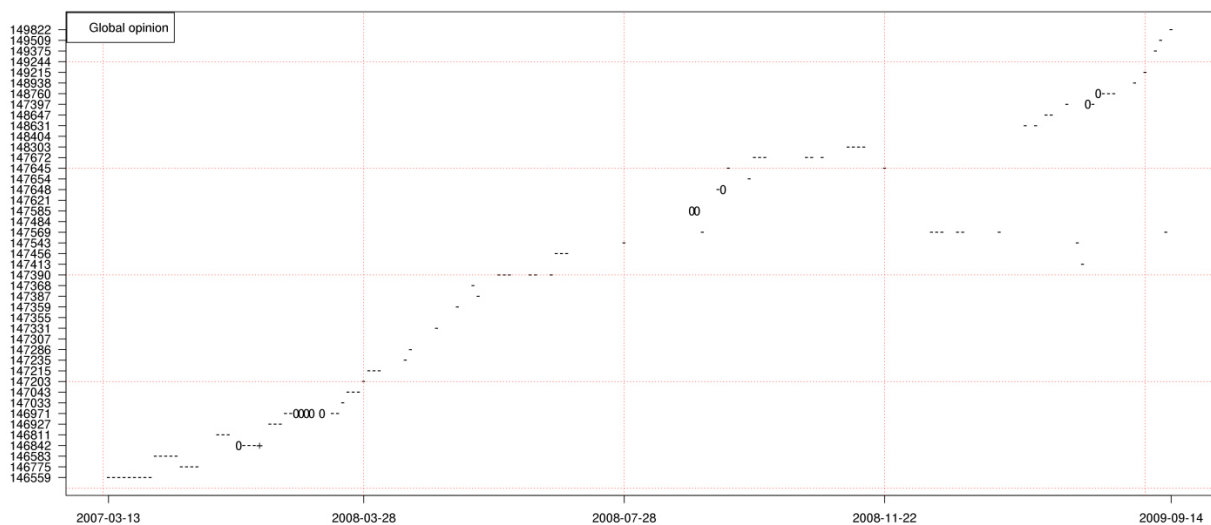
Figure 4 – Chatters' opinions evolution through time in the same topic



3.4- Impact (number of views)

The extent of message content is appreciated owing its number of views. Each message in the database is viewed 3625 times on average (median=2166 views). The number of views does not necessarily depend on the length of the thread. The smallest threads (containing 1 to 7 postings) are viewed 1545 times on average [479-6346] whereas the longest threads (70 to 1292 postings) are viewed 7365 times [1414-69270].

Figure 5 - Chatter opinions evolution through time (in several topics)



4- Discussion

In this study, we used online postings and analyzed the French speaking chatters' sentiments about HPV vaccine. These showed global opinion about HPV vaccine equally divided between positive (43.6%) and negative (45.7%) positions, with 10.7% of the messages expressing neutral position. When postings are gathered into topics, analyses show globally more positive (52.1%) than negative (26.9%) opinions about HPV vaccine, highlighting the importance of reading the whole discussion thread to catch the global opinion about the vaccine. Sentiments expressed in Doctissimo[®] online forum seem more tempered, compared to vaccine representation in the news and online media. In their study measuring vaccine confidence in the media between May 1st, 2011, and April 30th, 2012, Larson *et al.*¹⁶ show HPV vaccines were reported 3.4 more times negatively than positively (154 times vs 45 times, respectively) in France.

The online sentiments may be the emerged part of the iceberg describing the tendency behind vaccine acceptability in general population, in addition to classical questionnaire-based surveys.^{17,18} In our study, opinions about vaccine efficacy were globally positive either analyses concerned postings (45.4%) or topics (43.2%). Negative opinions about vaccine safety were reported in 59.6% of the postings and 48.3% of the topics. Global perception of vaccination was more firmly negative than positive, respectively 59.7% vs 40.2% of the postings and 43.6% vs 26.9% of the topics. These findings are consistent with Keelan *et al.*¹⁹ conclusions about HPV vaccine debate on MySpace blogs. Moreover, arguments in postings expressing negative global opinions were mainly sourced with vaccine-opponents websites, narratives and oriented interpretation of scientific literature.

Online postings analysis shows that 3 % of the chatters are “opinion leaders” posting 100 to 1400 messages each. This could be a limitation since few participants to the vaccination online discussion forum are shown to provide more than half of the messages (56% of the database). Nevertheless, the same findings are observed in other mass media such as news broadcast with few information providers (editorial staff) impacting a large audience.²⁰ In our study, this impact is assessed through the postings number of views. Each message focused on HPV vaccination is viewed 3625 times on average with some postings viewed almost 70 000 times. Exposure to sentiments about HPV vaccine efficacy and safety can strongly affect individual vaccination decisions and attitudes.²¹ More than 80 % of individuals aged 15-49 years old use Internet daily²² and seeking medical information online is the third most frequent use of Internet.²³ Doctissimo[®] forum is the most visited French speaking forum for

health questions. Besides, prior exposure to sentiments about vaccines could also be associated with an increased risk of posting similar opinions online as reported in a recent study by Dunn *et al.*²⁴

Our analyses show that opinions about HPV vaccination evolved in time between 2006 and 2013 with negative opinions reaching a peak in 2010. This evolution should be addressed with regard to HPV vaccine life events such as reported side effects, scientific publications, evolution of the recommendations (bivalent vs quadrivalent vaccine), etc.

This study presents some limitations. First, as our search focused on Doctissimo website, the results may be biased since other websites comprising discussion forums (Allodocteur, Atoute, Au féminin, Carently, Santé Médecine, E-santé, Passeport santé, etc.) have not been explored. Nevertheless, Doctissimo is the most frequently used website in European French-speaking countries (France, Belgium, Switzerland, etc.) to provide information about health issues. Then, as the postings were deemed relevant by the authors and, perceptions of positive, negative or neutral opinions are expert dependent, analyses may suffer potential subjectivity. Nevertheless, this issue kept our attention and a literature-based analytical grid was established to help objective analysis. Besides, data collected from discussion forums are cross-sectional and their content depends on the time of observation. Forum moderation, broken links and website encoding updates generate content instability and prevent temporal comparison. Another limitation is general opinion representativeness. Results should be interpreted with caution since opinion leaders provide most of the postings. Nevertheless, the amount of views shows the potential impact of influential individuals on public opinion. Additionally, special care should be taken when analyzing positive sentiments about vaccines since Doctissimo website is funded with advertising.

Time between event occurrence and public health officials' response is often long. This creates a vacuity enabling rumor spreading and fallacies about vaccine efficacy and safety. Social amplification of risk increases the diffusion of information through social, cultural and institutional processes.²⁵ Internet penetration highly accelerated information transmission and largely contributed to standardize herd mentality.²⁶ Besides, preferential means for searching health information online are research engines indexing sites (google, yahoo, etc.) more than medical web portals or learned societies websites.²⁷ Narratives and opinions shared between virtual communities tend to influence decisions and attitudes towards health prevention. Recent years have witnessed a switch from a top-down communication (expert to consumer) to a non-hierarchical model based on two-way communication where experts'

recommendations are questioned by consumers' investigations particularly on web.²⁵ Online forum users tend to trust peer recommendations and instinctively determine their own "influencers".²⁸ These "opinion leaders" play a central role in shaping attitudes and driving trends, influencing public opinion.²⁹⁻³² By adding their personal interpretation to the media content, they have a substantial impact on accurate information dissemination. This strengthens the need of tailored public health messages provided by institutional community managers involved in online discussion forums.

5- Conclusion

Our study shows the ability to structure information provided by online discussion forums into databases in order to analyze chatters' sentiments about vaccine and its evolution in time. This can provide a helpful and easily operated tool for vaccine acceptability monitoring and additional pathways for online community management.

6- References

1. Andre, F. E. *et al.* Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull. World Health Organ.* **86**, 140–146 (2008).
2. UNICEF & WHO. *Immunization summary for 2013 data.* (UNICEF). at <http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/Immunization_Summary_2013.pdf>
3. Larson, H. J., Jarrett, C., Eckersberger, E., Smith, D. M. D. & Paterson, P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine* **32**, 2150–2159 (2014).
4. Gilkey, M. B. *et al.* The Vaccination Confidence Scale: a brief measure of parents' vaccination beliefs. *Vaccine* **32**, 6259–6265 (2014).
5. Elam-Evans, L. D. *et al.* National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13–17 years--United States, 2013. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **63**, 625–633 (2014).
6. Fagot, J.-P., Boutrelle, A., Ricordeau, P., Weill, A. & Allemand, H. HPV vaccination in France: Uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* **29**, 3610–3616 (2011).
7. Jeudin, P., Liveright, E., Del Carmen, M. G. & Perkins, R. B. Race, ethnicity, and income factors impacting human papillomavirus vaccination rates. *Clin. Ther.* **36**, 24–37 (2014).
8. Harper, D. M. *et al.* Women Have a Preference for Their Male Partner to Be HPV Vaccinated. *PLoS ONE* **9**, (2014).
9. Gust, D. A., Darling, N., Kennedy, A. & Schwartz, B. Parents with doubts about vaccines: which vaccines and reasons why. *Pediatrics* **122**, 718–725 (2008).
10. Gottvall, M. *et al.* Trust versus concerns-how parents reason when they accept HPV vaccination for their young daughter. *Ups. J. Med. Sci.* **118**, 263–270 (2013).
11. Kessels, S. J. M. *et al.* Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. *Vaccine* **30**, 3546–3556 (2012).
12. Pías-Peleiteiro, L., Cortés-Bordoy, J. & Martínón-Torres, F. Dr. Google: what about the human papillomavirus vaccine? *Hum. Vaccines Immunother.* **9**, 1712–1719 (2013).

13. Tozzi, A. E. *et al.* Comparison of quality of internet pages on human papillomavirus immunization in Italian and in English. *J. Adolesc. Health Off. Publ. Soc. Adolesc. Med.* **46**, 83–89 (2010).
14. McRee, A.-L., Reiter, P. L. & Brewer, N. T. Parents' Internet use for information about HPV vaccine. *Vaccine* **30**, 3757–3762 (2012).
15. Gustafson, D. L. & Woodworth, C. F. Methodological and ethical issues in research using social media: a metamethod of Human Papillomavirus vaccine studies. *BMC Med. Res. Methodol.* **14**, 127 (2014).
16. Larson, H. J. *et al.* Measuring vaccine confidence: analysis of data obtained by a media surveillance system used to analyse public concerns about vaccines. *Lancet Infect. Dis.* (2013). at <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309913701087>>
17. Zimet, G. D., Liddon, N., Rosenthal, S. L., Lazcano-Ponce, E. & Allen, B. Chapter 24: Psychosocial aspects of vaccine acceptability. *Vaccine* **24**, S201–S209 (2006).
18. Allen, J. D. *et al.* A systematic review of measures used in studies of human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability. *Vaccine* **28**, 4027–4037 (2010).
19. Keelan, J., Pavri, V., Balakrishnan, R. & Wilson, K. An analysis of the Human Papilloma Virus vaccine debate on MySpace blogs. *Vaccine* **28**, 1535–1540 (2010).
20. Journalism, P. R. C. & staff, M. Key Indicators in Media & News. *Pew Research Center's Journalism Project* at <<http://www.journalism.org/2014/03/26/state-of-the-news-media-2014-key-indicators-in-media-and-news/>>
21. Salathé, M. & Khandelwal, S. Assessing Vaccination Sentiments with Online Social Media: Implications for Infectious Disease Dynamics and Control. *PLoS Comput Biol* **7**, e1002199 (2011).
22. Gombault, V. L'internet de plus en plus prisé, l'internaute de plus en plus mobile. *Insee Prem.* **1452**, 1–4 (2013).
23. Fox, S. *The social life of health information 2011*. (Pew Internet & American Life Project Washington, DC, 2011). at <http://www.pewinternet.org/files/old-media/Files/Reports/2011/PIP_Social_Life_of_Health_Info.pdf>
24. Dunn, A. G., Leask, J., Zhou, X., Mandl, K. D. & Coiera, E. Associations Between Exposure to and Expression of Negative Opinions About Human Papillomavirus Vaccines on Social Media: An Observational Study. *J. Med. Internet Res.* **17**, e144 (2015).
25. Kasperson, R. E. *et al.* The Social Amplification of Risk: A Conceptual Framework. *Risk Anal.* **8**, 177–187 (1988).
26. Raafat, R. M., Chater, N. & Frith, C. Herding in humans. *Trends Cogn. Sci.* **13**, 420–428 (2009).
27. Larson, H. J., Cooper, L. Z., Eskola, J., Katz, S. L. & Ratzan, S. Addressing the vaccine confidence gap. *The Lancet* **378**, 526–535 (2011).
28. UNICEF. *Tracking anti-vaccination sentiment in eastern european social media networks*. 47 (UNICEF, 2013). at <http://www.unicef.org/ceecis/Tracking_anti-vaccine_sentiment_in_Eastern_European_social_media_networks.pdf>
29. Keller, E. & Berry, J. *The Influentials: One American in Ten Tells the Other Nine How to Vote, Where to Eat, and What to Buy*. (Free Press, 2003).
30. Tsang, A. S. L. & Zhou, N. Newsgroup participants as opinion leaders and seekers in online and offline communication environments. *J. Bus. Res.* **58**, 1186–1193 (2005).
31. Kiss, C. & Bichler, M. Identification of Influencers- Measuring Influence in Customer Networks.

32. Bodendorf, F. & Kaiser, C. Detecting Opinion Leaders and Trends in Online Communities. in *Fourth International Conference on Digital Society, 2010. ICDS '10* 124–129 (2010). doi:10.1109/ICDS.2010.29

7- Supplementary material

7.1- Appendix 1

Tableau A1 : Vocabulaire des forums

Terminologie francophone	Terminologie anglophone	Définition	Exemple
Forum de discussions	Forum	Dictionnaire Larousse : « sur un réseau télématique, en particulier sur Internet, espace public destiné à l'échange différé de messages sur un thème précis »	Doctissimo
Catégorie		Espace regroupant des sous-forums	Santé
Sous-forum		Espace dans lequel il est possible de poster un sujet	Vaccination
Sujet	Topic	Espace dans lequel il est possible de poster un message	Vaccin de l'hépatite B
Fil de discussion	Thread	Enchaînement de messages dans un même sujet	
Message	Post	Dictionnaire Larousse : « Toute séquence de discours produite par un locuteur dans le cadre de la communication linguistique »	« [...] Sauf que je ne peux pas faire ce vaccin étant donné que des personnes de ma famille sont décédées de la sclérose en plaques... [...] »

Figure A1 – Identification des messages traitant des vaccins contre les HPV

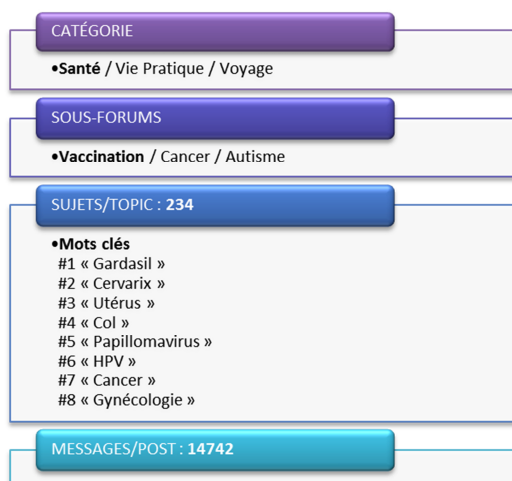


Tableau 2 : Règles de parsing

Information « parsée »	Problématique	Solution
Publicité	Non informatif.	Suppression.
Smiley	Contient des caractères de type ponctuation risquant d'être supprimés lors du nettoyage de la base par NLP.	Utilisation d'une chaîne de caractères originale unique ('flag') permettant de repérer et protéger les smileys.
Lien hypertexte	Le texte doit être préservé sans modification lors du NLP afin de maintenir le lien externe.	Utilisation d'une chaîne de caractères originale unique ('flag') permettant de repérer et protéger les liens hypertextes.
Image	L'information contenue est probablement faible et difficilement analysable quantitativement.	Réaliser un compte permettant de confirmer la faible fréquence des images dans la base.
Citation doctissimo	La conservation du texte crée des doublons. La suppression provoque une perte d'information voire une incompréhension du post.	Remplacement du texte par l'identifiant du post cité. Utilisation d'une chaîne de caractères originale unique ('flag') permettant de repérer et protéger les citations.
Citations externe	La suppression provoque une perte d'information voire une incompréhension du post.	Utilisation d'une chaîne de caractères originale unique ('flag') permettant de repérer et protéger les citations externes.
Styles HTML	Mise en forme souligné, gras, italique, retour chariot.	Utilisation d'une chaîne de caractères originale unique ('flag') permettant de repérer et protéger les styles.
Retour chariot	Codage html.	Mise à la norme Unix.
Message édité	A récupérer.	Mise en base de données du fait d'éditer le message.
Caractères Iso et Unicode	Illisible.	Transformation par l'intermédiaire de tables de correspondance UTF-8.
Données personnelles	Quelles sont les données personnelles à supprimer et comment les trouver ?	
Date	Format variable	Parsing conditionnel puis conversion en Unix Time (la conversion ultérieure sous R retourne la date & heure en CET (hiver) et CEST (été).

7.2- Appendix 2

Sécurité	Efficacité
NA : le thème de la sécurité du vaccin n'est pas abordé 0 : le thème de la sécurité du vaccin est abordé sans polarité - : le thème de la sécurité est abordé et la polarité est négative + : le thème de la sécurité est abordé et la polarité est positive	NA : le thème de l'efficacité du vaccin n'est pas abordé 0 : le thème de l'efficacité du vaccin est abordé sans polarité - : le thème de l'efficacité est abordé et la polarité est négative + : le thème de l'efficacité est abordé et la polarité est positive
La vaccination cause des maladies idiopathiques (ex : l'autisme), des dommages voire la mort ^{362 363 364}	L'immunité vaccinale est temporaire voire inefficace ^{362 363}
La vaccination diminue l'immunité ^{362 363 364}	Le vaccin immunise contre HPV et donc contre certains cancers ^{365 366}
Les vaccinations multiples simultanées augmentent le risque ^{362 363 364}	Le cancer cervical est une maladie grave ^{365 366}
Certains lots « hot lots ⁺⁺⁺ » sont susceptibles de conduire à un plus grand nombre d'effet indésirables ^{362 364}	Le vaccin n'est pas efficace sur l'ensemble des souches de HPV ³⁶⁵
La vaccination HPV augmente le risque de comportements sexuels à risque ³⁶⁵	Les maladies prévenues sont rares, non-contagieuses, relativement « douces » ³⁶⁴
La vaccination n'affecte pas les comportements sexuels ³⁶⁵	L'adéquation aux recommandations vaccinales est considérée comme relevant de l'efficacité
Le vaccin cause des effets indésirables légers Le vaccin cause de fréquents effets indésirables sévères ^{365 366}	La question de l'abstinence est considérée comme ayant trait à l'adéquation aux recommandations et donc à l'efficacité (il sera codé 0)
Le gardasil n'a pas été testé sur la population source ³⁶⁶	
La vaccination peut causer la maladie qu'elle est censée prévenir ³⁶⁶	
Le vaccin, les ingrédients ou les additifs sont des poisons ^{363 364}	

⁺⁺⁺ Il semble que certains définissent ces lots comme conduisant à 2 décès ou 10 effets indésirables graves, et d'autre ne définissent aucun limite de seuil.

Croyances/perception	Global
NA : le thème des croyances/perceptions du vaccin n'est pas abordé 0 : le thème des croyances/perceptions du vaccin est abordé sans polarité - : le thème des croyances/perceptions est abordé et la polarité est négative + : le thème des croyances/perceptions est abordé et la polarité est positive	Nous codons ici la polarité globale du message + 0 -
Théorie de la conspiration	
Les effets indésirables des vaccins ne sont pas reportés ^{362 363 364}	La réponse négative à un message polarisé conduit au codage opposé au message précédent
La vaccination est motivée par le profit ^{362 364}	L'absence de polarité est codée 0
Collusions entre l'industrie pharmaceutique et les autorités sanitaires ^{362 364}	Un doute sur la polarité est codée 0
Action secrète du gouvernement et dissimulations (ex : protection des firmes et des médecin) ^{363 364}	Un message 'irrelevant' est codé NA
Menace fabriquée ³⁶³	
Médecin rebels, ignorants ^{363 364}	
Propos alarmistes concernant les risques des maladies visant à effrayer les parents ^{363 364}	
Théories inhabituelles sur les objectifs réels de la vaccination (ex : la stérilisation) ^{363 364}	
La connaissance est le privilège de la « caste » médicale ³⁶⁴	
Atteinte aux libertés civiles et au choix personnels	
La vaccination est une violation des libertés civiles, une atteinte aux droits parentaux, du totalitarisme ^{362 363 364}	
Alternatives à la médecine	
Il existe des alternatives aux vaccinations (ex : homéopathie, médecines douces) ^{362 364}	
Critiques de la biomédecine ^{363 364}	
Nécessité d'un débat sur les vaccinations ^{363 364}	
Croyances	
Des cultures cellulaires de tissus fœtaux avortés sont utilisées pour la croissance de vaccin ^{362 363}	
Les maladies ont déclinées sans les vaccinations ^{362 363 364}	
Idéologie, morale, religion	
Croyances religieuses (Vacciner va à l'encontre de la volonté divine) La vaccination implique des actes immoraux tels que l'expérimentation sur les enfants Anti-utilitarisme : la vaccination sacrifie un petit nombre sur l'autel du plus grand nombre ³⁶⁴	

Argument	Véracité
Affirmation Scientifique Internet Publication Scientifique Témoignage (histoire personnelle)	1 0
Nous codons le type d'argument employé de manière factuelle Le cas particulier d'une affirmation concerne une vérité non appuyée	Evaluation de la véracité de l'information délivrée concernant le vaccin
	Antidaté Mauvaise interprétation d'une source et fausses conclusions Auto-référencement Absence de référence Argument fallacieux

3- Mise en perspective

Les rumeurs, parfois nourries par certains professionnels de santé, autour de la sécurité des vaccins HPV ou de leur manque d'efficacité ont bénéficié d'une diffusion large grâce à Internet.³⁶⁷ Néanmoins, l'analyse des messages traitant des vaccins HPV, postés entre novembre 2006 et décembre 2013 sur le forum de discussion en ligne du site d'information en santé le plus consulté en France, Doctissimo®, montre que les opinions exprimées sont globalement équilibrées avec 43,6 % des messages rapportant des propos positifs sur les vaccins HPV et 45,7 % des messages des propos négatifs. Les propos négatifs sont plus souvent liés à la sécurité des vaccins alors que les propos positifs mettent plutôt en avant l'efficacité vaccinale sur la prévention du cancer du col utérin. L'analyse des fils de discussion montre que l'opinion globale dégagée à la lecture de la totalité de la discussion est plus favorable aux vaccins HPV que ne le laisse penser l'analyse des messages un à un. En effet, 52,1 % des fils de discussion rapportent un avis global positif sur les vaccins HPV contre 26,9 % de fils exprimant des opinions globalement négatives. Malgré le faible nombre d'internautes (607 pseudonymes uniques) qui s'expriment sur la vaccination HPV, et la présence d'un groupe restreint de leaders d'opinion alimentant le forum avec plus de 50% des messages, le nombre de vue de certaines discussions dépasse les 7000 vues, témoignant de l'impact potentiel du forum auprès des internautes en quête de réponse à leurs questions.³⁶⁸

Les forums de discussion en ligne permettent un échange interactif augmentant de manière considérable la quantité d'information disponible où cohabitent données scientifiques, opinions personnelles, et sources de désinformation.³⁶⁹ Plus accessibles que les professionnels de santé, ces communautés virtuelles présentent une importante réactivité et une grande capacité de relai de l'information.³⁷⁰ De plus, leurs méthodes d'auto-organisation et d'empowerment permettent de légitimer certains individus comme des leaders d'opinion capables d'interpréter les messages institutionnels et d'influencer les opinions et les attitudes des autres membres de la communauté vis-à-vis des politiques préventives.³⁷¹ Ceci offre une opportunité aux pouvoirs publics pour la lutte contre l'hésitation à l'égard des vaccins. D'une part, le monitoring des avis exprimés sur les forums de sites spécialisés en santé permet d'apprécier l'hésitation à l'égard des vaccins et l'influence des événements de vie du vaccin (recommandations des tutelles sanitaires, données de pharmacovigilance, pétitions, actions en justice, etc.) sur l'acceptabilité de la vaccination contre les papillomavirus. D'autre part, la participation des tutelles aux discussions en ligne par voie de *community management* permet la diffusion de messages sanitaires valides et de contrer les rumeurs portées par les ligues

anti-vaccinales.³⁴¹ La stratégie de communication institutionnelle doit obéir à un cadre scientifique (marketing social, etc.) et cibler les populations prioritaires.^{371,372} L'analyse des messages postés sur les forums permet de guider ces interventions.

Le travail présenté ici nous renseigne sur la capacité à utiliser des données disponibles à moindre coût, comparativement aux études d'acceptabilité par questionnaire, à des fins de veille sur l'acceptabilité des vaccins. Néanmoins, l'exploitation de ces informations a nécessité l'analyse experte de près de 15 000 messages pour extraire les propos intéressants et interpréter leur contenu. Dans une perspective de mise en place d'un système de veille sur les opinions anti-vaccinales, le traitement des messages incidents sur les forums de discussion en ligne devra être automatisé afin de pouvoir en extraire rapidement l'information utile et envisager une réponse instantanée aux menaces de désinformation. Si plusieurs outils d'analyse de données qualitatives assistée par ordinateur sont disponibles, ils ne sont pas directement applicables aux données issues des forums de discussion en ligne.³⁷³ Contrairement aux courriers médicaux ou aux sites internet institutionnels, les forums de discussion en ligne contiennent des textes qui ne présentent pas un formatage académique du langage. Des fautes d'orthographe, des abréviations, des émoticônes, des expressions en argot, des sociolectes et autres *leet speak* rajoutent une difficulté supplémentaire à l'analyse. Pour répondre à ces problématiques spécifiques, nous avons initié une étude dont l'objectif est d'identifier les méthodes les plus adaptées pour permettre l'analyse automatisée des messages postés sur les forums de discussion en ligne et la traduction du matériel textuel dans un format permettant la mobilisation de techniques statistiques. Après une première étape de traitement automatique du langage naturel (Natural Language Processing), nous appliquons différentes techniques (lexicométrie, algorithme de co-occurrence, classification automatique, etc.) pour dégager les opinions exprimées.³⁷⁴ L'analyse à dire d'expert des messages concernant la vaccination HPV, présentée dans ce chapitre, servira de gold standard pour la comparaison des différentes techniques d'automatisation de l'analyse du langage.

VII- Synthèse

La mesure de l'impact de la vaccination contre les papillomavirus sur les pathologies cancéreuses liées à l'infection par les HPV nécessite plusieurs décennies, même si plusieurs études rapportent des arguments en faveur d'un impact bénéfique de la vaccination sur l'infection par les génotypes vaccinaux de HPV, sur les verrues ano-génitales et sur les lésions précurseurs de cancers, ainsi que des éléments en faveur d'une protection indirecte par immunité de groupe.¹⁷³ Néanmoins, ces résultats sont observés dans des pays où la couverture vaccinale est élevée et devraient être consolidés dans les pays où la couverture vaccinale est plus faible. En France, l'évaluation de l'impact de la vaccination contre les infections par les HPV est complexe car les taux de couverture vaccinale sont très faibles et en régression. Les modèles mathématiques de transmission de l'infection constituent une approche complémentaire précieuse pour mesurer l'impact potentiel de la vaccination et optimiser les actions préventives des pathologies secondaires à l'infection par les HPV. Alimentés par des données fiables et reposant sur des hypothèses vraisemblables, les modèles individus-centrés d'interaction sexuelle permettent de reproduire l'histoire naturelle de l'infection par les papillomavirus depuis l'initiation sexuelle jusqu'à l'apparition des pathologies cancéreuses. Le modèle que nous proposons dans ce travail montre ces possibilités en présentant une maquette de simulation basée sur des estimations dérivées des données de biographie sexuelle les plus fiables disponibles en France. La complexité liée à la modélisation de l'acquisition de nouveaux partenaires a retardé le développement d'un modèle finalisé d'évaluation d'impact épidémiologique et économique de la vaccination contre les papillomavirus, spécifique à la France. Néanmoins, un apport original est proposé dans ce travail pour la caractérisation des profils de recrutement de partenaires, étape préliminaire et essentielle au développement d'un modèle réaliste de transmission des infections par les papillomavirus. Cet apport est également intéressant puisqu'il permet l'identification de classes latentes de niveaux d'activité sexuelle dont les implications sont multiples. D'abord, pour alimenter la réflexion concernant la discordance entre les données de biographie sexuelle rapportées par les hommes et les femmes. Ensuite, pour proposer des pistes pour résoudre les problèmes d'appariement hétérosexuels dans une population fermée où le sex-ratio est équilibré. Enfin, pour parfaire le ciblage des populations à atteindre par les actions de prévention. En effet, les profils présentant les niveaux d'activité sexuelle les plus élevés sont ceux qui présentent le risque le plus élevé de contamination par les papillomavirus.^{271,274,275} La caractérisation de leurs déterminants sociodémographiques permettra de leur destiner des actions préventives ciblées.

Outre les comportements sexuels, les attitudes vis-à-vis de la prévention sont déterminantes dans l'adhésion aux actions préventives des pathologies liées aux HPV, notamment chez les populations précaires et en marge du système de santé. L'analyse des comportements des femmes consultant au sein du Centre d'Examens de Santé de Lille, structure facilitant l'accès aux populations les plus vulnérables, montre que les taux de participation au dépistage du cancer du col utérin sont supérieurs à ceux retrouvés dans la population générale et se situent dans les objectifs fixés par la loi de santé publique.^{312,324-326} Par ailleurs, même si la couverture vaccinale contre les papillomavirus reste faible, les taux de vaccination des filles des femmes interrogées dans notre étude sont supérieurs à ceux observés chez les jeunes filles du même âge résidant dans la région Nord-Ouest.⁷¹ De plus, le profil de recours à la vaccination HPV chez les filles semble indépendant du profil de participation au dépistage des mères, contrairement aux résultats retrouvés dans une étude française faite en population générale.^{69,375} Ces constats suggèrent que les consultations auprès des médecins des Centres d'Examens de Santé favoriseraient un accès facilité aux messages préventifs et influenceraient la participation aux actions préventives des pathologies secondaires à l'infection par les HPV. Dans la perspective d'optimisation de l'adhésion à la vaccination contre les papillomavirus, les recommandations européennes préconisent la mise en place d'un programme organisé de vaccination, préférentiellement en milieu scolaire ou à travers les services publics.^{376,377} Néanmoins, la migration d'un programme de vaccination opportuniste à un programme organisé en milieu scolaire semble difficile à réaliser en France, vu les réticences de l'Éducation nationale. Des structures de prévention telles que les Centres d'Examens de Santé qui arrivent à capter les populations les plus défavorisées et celles en marge du système de santé, semblent offrir une alternative raisonnable pour l'implémentation du programme. Par ailleurs, les connaissances actuelles suggèrent le maintien du dépistage du cancer du col utérin même au sein des pays où la vaccination contre les HPV est massivement implémentée.⁴⁹ Le dépistage devrait continuer à intéresser les femmes non vaccinées mais également celles vaccinées.²⁰¹ En effet, les vaccins actuellement mis sur le marché (bivalent et quadrivalent) ne protègent pas contre l'ensemble des génotypes à haut risque oncogène même si une protection croisée a été démontrée.⁴⁷ De plus, la protection conférée par les vaccins ainsi que les incertitudes concernant la durée de l'immunité ne sont pas suffisantes pour s'affranchir du dépistage du cancer du col utérin.³⁷⁷ Des recommandations spécifiques de dépistage du cancer du col devraient prochainement être élaborées au niveau européen pour les jeunes femmes ayant bénéficié de la vaccination prophylactique contre les génotypes 16 et 18.⁴⁹ La mise en

place d'un programme national de dépistage organisé du cancer du col utérin à l'horizon 2017 va permettre une meilleure captation des populations ciblées par le programme.³²⁶

La réponse qui pourrait être apportée par les Centres d'Examens de Santé pour capter les populations à dépister contre le cancer du col utérin et à vacciner contre les papillomavirus, notamment en facilitant l'accès aux programmes préventifs aux femmes précaires ou en marge du système de soins, n'est pas suffisante pour lutter contre les faibles taux de couverture vaccinale contre les HPV, qui ne peuvent être expliqués uniquement par les déterminants socio-économiques et d'accès aux soins.³³⁶ L'acceptabilité des vaccins est un paramètre fondamental à prendre en compte pour favoriser l'adhésion au programme de vaccination contre les papillomavirus. Une technique intéressante pour mesurer l'acceptabilité des vaccins HPV est proposée dans ce travail à travers l'exploration des avis et opinions exprimés sur les forums de discussion en ligne du site d'information en santé le plus consulté en France. L'analyse des messages traitant des vaccins HPV, postés entre novembre 2006 et décembre 2013, montre que les opinions exprimées sont globalement équilibrées avec autant de messages rapportant des propos positifs que négatifs sur les vaccins HPV. Si les propos négatifs sont plus souvent liés à la sécurité des vaccins, les propos positifs se concentrent plutôt sur l'efficacité des vaccins dans la prévention du cancer du col utérin. L'analyse des fils de discussion montre que l'opinion globale dégagée à la lecture de la totalité de la discussion est plus favorable aux vaccins HPV que l'analyse individualisée des messages. La présence de leaders d'opinion à l'origine de plus de la moitié des messages informatifs sur le forum de discussion autour des vaccins HPV offre une opportunité aux pouvoirs publics pour la lutte contre l'hésitation à l'égard des vaccins. Les interactions de *community managers* virtuels, pilotés par les autorités sanitaires, avec les usagers du forum permettra de communiquer des informations fiables et des messages préventifs. De plus, la mise en place d'actions de veille sur les forums de discussion en ligne permettra d'évaluer les opinions des internautes relatives à l'efficacité et à la sécurité des vaccins HPV et de pouvoir apporter une réponse rapide lors de crises de confiance à l'égard des vaccins.

L'ensemble des travaux exposés précédemment explore des pistes pour évaluer et optimiser l'impact du programme de vaccination contre les infections par les HPV en France tel qu'il est proposé actuellement : vaccination opportuniste des jeunes filles de 11-14 ans avec possibilité de rattrapage jusqu'à 19 ans, avec un schéma vaccinal à trois doses par le vaccin bivalent ou quadrivalent, et une efficacité vaccinale limitée aux pathologies ciblées par l'AMM, pour un coût moyen de la vaccination 80€ et 120€. Néanmoins, certaines voix

s'élèvent en France pour réclamer une vaccination universelle contre les papillomavirus, destinée aux garçons et aux filles, visant à offrir à l'ensemble des individus une protection contre les papillomavirus, dans un contexte de couverture vaccinale basse. Outre le bénéfice indirect par diminution de circulation du virus, un bénéfice direct est attendu chez les hommes qui présentent un fardeau de la maladie de plus en plus documenté, notamment chez les homosexuels masculins qui ne bénéficient pas de l'immunité de groupe offerte par la vaccination des femmes. Nous avons exploré la pertinence médico-économique de l'extension aux hommes du programme de vaccination contre les papillomavirus, à travers une revue systématique des études coût-efficacité de la vaccination des hommes contre les HPV.

Lorsque l'analyse est restreinte aux modèles médico-économiques prenant en compte les pathologies pour lesquelles le vaccin quadrivalent a l'AMM, présentant une structure dynamique et intégrant l'immunité naturelle, les ratios différentiels coût-résultat (RDCR) associés à la vaccination des hommes se révèlent très élevés dans la plupart des contextes.^{214,219–221} L'introduction des cancers oropharyngés dans les pathologies protégées par les vaccins HPV (hors AMM), retrouvent des RDCRs très attractifs pour la vaccination des hommes.^{221,222,238} Par ailleurs, la stratégie de vaccination anti-HPV (nombre de doses administrées, mode d'implémentation du programme de vaccination, âge à la vaccination, etc.) influence directement les coûts de la vaccination impactant les RDCRs. L'analyse de la littérature montre qu'un programme vaccinal ciblant les hommes et les femmes et basé sur un schéma vaccinal à trois doses est susceptible d'être coût-efficace dans la plupart des pays développés si le prix de la dose vaccinale se situe entre \$40 et \$80.^{226–228} La couverture vaccinale joue également un rôle majeur puisque l'impact incrémental de la vaccination des hommes dépend de la couverture vaccinale des femmes. Lorsque la couverture vaccinale chez les femmes est au-dessous de 40 %, les RDCRs associés à la vaccination des hommes se révèlent attractifs, quel que soit la structure du modèle, les paramètres introduits ou les pathologies considérées. Par ailleurs, deux études ont évalué la vaccination spécifique des homosexuels masculins et l'ont trouvée coût-efficace, en prévention primaire et secondaire.^{229,230} L'état actuel des connaissances plaide en faveur d'une vaccination ciblée des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH), particulièrement en période de préadolescence. Néanmoins, l'identification de l'orientation sexuelle à l'âge de 12 ans n'est pas possible et l'implémentation de la vaccination à cet âge semble difficile. Au-delà de cet âge, une étude rapporte que la vaccination des HSH séronégatifs pour l'infection par le VIH continue à être une stratégie coût-efficace sous certaines conditions.

VIII- Conclusion

L'évaluation d'une politique de santé telle que la vaccination contre les infections par les papillomavirus, est un processus complexe qui fait appel à des approches méthodologiques originales nécessitant l'acquisition de compétences variées comme en témoigne ce travail de thèse.

Les travaux de modélisation deviennent incontournables dans le champ de l'évaluation en Santé Publique en complément des études épidémiologiques traditionnelles. Dans ce travail de thèse, une plateforme de modélisation individu-centrée de la transmission d'infections sexuellement transmissibles basée sur des données de biographie sexuelle fiables a été développée. Cette modélisation est en constante évolution. Les dernières estimations du modèle d'acquisition de nouveaux partenaires sont en cours d'implémentation. In fine, cette modélisation servira à l'évaluation des programmes de prévention des infections par les papillomavirus et d'autres infections sexuellement transmissibles.

Les travaux engagés dans cette thèse contribuent à guider l'optimisation de l'impact de la vaccination contre les papillomavirus en suggérant une implémentation d'un programme organisé de vaccination déployé à travers les Centres d'Examens de Santé, le monitoring des opinions exprimées sur les forums de discussion en ligne ou encore la vaccination ciblée des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes. Ces différentes pistes appellent de nouveaux développements. Ainsi, une étude observationnelle a été mise en place pour évaluer les inégalités de recours aux politiques préventives des pathologies secondaires à l'infection par les HPV en s'appuyant sur les données exhaustives de remboursement de soins issues du système d'information de l'Assurance maladie. Par ailleurs, des pistes sont actuellement explorées pour l'automatisation de l'analyse des contenus de forums de discussion en ligne pour standardiser la surveillance des opinions exprimées sur les vaccins HPV.

Ce programme de recherche illustre la diversité et la complexité des approches mobilisées en Santé Publique pour l'évaluation des programmes de prévention.

IX- Références bibliographies

1. Baseman, J. G. & Koutsky, L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology* **32**, **Supplement**, 16–24 (2005).
2. Franco, E. L. *et al.* Epidemiology of Acquisition and Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection in Women from a High-Risk Area for Cervical Cancer. *Journal of Infectious Diseases* **180**, 1415–1423 (1999).
3. Muñoz, N. *et al.* Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J. Infect. Dis.* **190**, 2077–2087 (2004).
4. Giuliano, A. R. *et al.* Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J. Infect. Dis.* **186**, 462–469 (2002).
5. Brown, D. R. *et al.* A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J. Infect. Dis.* **191**, 182–192 (2005).
6. Giuliano, A. R. *et al.* Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *The Lancet* **377**, 932–940 (2011).
7. Kjaer, S. K. *et al.* Acquisition and Persistence of Human Papillomavirus Infection in Younger Men: A Prospective Follow-up Study among Danish Soldiers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* **14**, 1528–1533 (2005).
8. Silva, R. J. ., Casseb, J., Andreoli, M. A. & Villa, L. L. Persistence and clearance of HPV from the penis of men infected and non-infected with HIV. *Journal of Medical Virology* **83**, 127–131 (2011).
9. Woodman, C. B. *et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* **357**, 1831–1836 (2001).
10. Daling, J. R. *et al.* Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* **101**, 270–280 (2004).
11. Insinga, R. P., Liaw, K.-L., Johnson, L. G. & Madeleine, M. M. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **17**, 1611–1622 (2008).
12. Bosch, F. X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C. J. L. M. & Shah, K. V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* **55**, 244–265 (2002).
13. Lacey, C. J. N., Lowndes, C. M. & Shah, K. V. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* **24**, **Supplement 3**, S35–S41 (2006).
14. Tota, J. E., Chevarie-Davis, M., Richardson, L. A., Devries, M. & Franco, E. L. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med* **53 Suppl 1**, S12–21 (2011).
15. Forman, D. *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F12–23 (2012).
16. Stanley, M. Perspective: Vaccinate boys too. *Nature* **488**, S10 (2012).

17. Binder-Foucard, F. *et al.* *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides.* (Institut de veille sanitaire, 2013). at <<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>>
18. Bruni, L. *et al.* *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World.* (HPV Information Centre, 2015).
19. Borget, I., Abramowitz, L. & Mathevet, P. Economic burden of HPV-related cancers in France. *Vaccine* **29**, 5245–5249 (2011).
20. Harper, D. M. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Review of Vaccines* **8**, 1663–1679 (2009).
21. AAVV. *Scientific Discussion. Document for registration of Cervarix to EMEA.* (2007). at <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000721/WC500024636.pdf>
22. Food and Drug Administration. *Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine, AS04 Adjuvant-Adsorbed (Cervarix).* (2009). at <<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM237976.pdf>>
23. Food and Drug Administration. Approved Products - June 8, 2006 Approval Letter - Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant. (2006). at <<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm111283.htm>>
24. AAVV. *Scientific Discussion. Document for Registration of Gardasil to EMEA.* (EMEA, 2006). at <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000703/WC500021140.pdf>
25. Markowitz, L. E. *et al.* Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* **63**, 1–30 (2014).
26. Joura, E. A. *et al.* A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New England Journal of Medicine* **372**, 711–723 (2015).
27. Luyten, J., Engelen, B. & Beutels, P. The sexual ethics of HPV vaccination for boys. *HEC Forum* **26**, 27–42 (2014).
28. Tabrizi, S. N. *et al.* Fall in Human Papillomavirus Prevalence Following a National Vaccination Program. *J Infect Dis.* **206**, 1645–1651 (2012).
29. Ali, H. *et al.* Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* **346**, f2032–f2032 (2013).
30. Brotherton, J. M. L. *et al.* Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* **377**, 2085–2092 (2011).
31. Mesher, D. *et al.* Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine* **32**, 26–32 (2013).

32. Giuliano, A. R. *et al.* EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int. J. Cancer* **136**, 2752–2760 (2015).
33. HCSP. *Vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent.* (Haut Conseil de la Santé Publique, 2007). at <<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=19>>
34. Peigue-Lafeuille, H. & Floret, D. Mise au point sur les recommandations françaises de la vaccination contre les infections à papillomavirus. *Journal des Anti-infectieux* **14**, 42–49 (2012).
35. CSHPF. *Avis du comité technique des vaccinations et du conseil supérieur d'hygiène publique de France, Section des maladies transmissibles - Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18.* (2007). at <<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports3?ae=avisrapports3&clef=33&clefr=36&menu=09#resultat>>
36. HCSP. *Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles.* (2012). at <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20120928_agevaccpapilljeunesfilles.pdf>
37. HCSP. *Infections à HPV : nouveau schéma vaccinal du vaccin Gardasil®.* (Haut Conseil de la Santé Publique, 2014). at <<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=416>>
38. HCSP. *Infections à HPV : nouveau schéma vaccinal du vaccin Cervarix®.* (Haut Conseil de la Santé Publique, 2014). at <<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=411>>
39. IARC Working Group. *Primary end-points for prophylactic HPV vaccine trials.* (World Health Organisation, 2013).
40. Schiller, J. T., Castellsagué, X. & Garland, S. M. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine* **30**, **Supplement 5**, F123–F138 (2012).
41. Lehtinen, M. & Dillner, J. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Nat Rev Clin Oncol* **10**, 400–410 (2013).
42. Tomljenovic, L. & Shaw, C. A. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds? *Annals of Medicine* 1–12 (2011). doi:10.3109/07853890.2011.645353
43. Tomljenovic, L., Wilyman, J., Vanamee, E., Bark, T. & Shaw, C. A. HPV vaccines and cancer prevention, science versus activism. *Infect Agent Cancer* **8**, 6 (2013).
44. Deléré, Y. *et al.* The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Dtsch Arztebl Int* **111**, 584–591 (2014).
45. De Vincenzo, R., Conte, C., Ricci, C., Scambia, G. & Capelli, G. Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination. *Int J Womens Health* **6**, 999–1010 (2014).
46. Regan, D. G., Philp, D. J. & Waters, E. K. Unresolved questions concerning human papillomavirus infection and transmission: a modelling perspective. *Sex Health* **7**, 368–375 (2010).

47. Schiller, J. T. & Müller, M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. *The Lancet Oncology* **16**, e217–e225 (2015).
48. Saraiya, M. *et al.* US Assessment of HPV Types in Cancers: Implications for Current and 9-Valent HPV Vaccines. *JNCI J Natl Cancer Inst* **107**, djv086 (2015).
49. von Karsa, L. *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research* (2015). doi:10.1016/j.pvr.2015.06.006
50. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. *Rapport sur la politique vaccinale de la France*. (Cour des Comptes, 2012).
51. Weil-Olivier, C. in *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus* 487–496 (Springer Paris, 2007). at <http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-72066-6_57>
52. HCSP. *Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées*. (Haut Conseil de la Santé Publique, 2014). at <<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>>
53. zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer* **2**, 342–350 (2002).
54. Tanne, J. CDC recommends expensive vaccine for all girls aged 11-12. *BMJ* **333**, 114 (2006).
55. Ameli. Prévention du cancer du col de l'utérus. (2013).
56. Perronnin, M., Pierre, A. & Rochereau, T. La complémentaire santé en France en 2008: une large diffusion mais des inégalités d'accès. *Questions d'économie de la santé* (2011). at <<http://www.irdes.fr/Publications/2011/Qes161.pdf>>
57. Fisher, H., Trotter, C. L., Audrey, S., MacDonald-Wallis, K. & Hickman, M. Inequalities in the uptake of Human Papillomavirus Vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* **42**, 896–908 (2013).
58. Chao, C., Slezak, J. M., Coleman, K. J. & Jacobsen, S. J. Papanicolaou screening behavior in mothers and human papillomavirus vaccine uptake in adolescent girls. *Am J Public Health* **99**, 1137–1142 (2009).
59. Fonteneau, L., Guthmann, J.-P. & Lévy-Bruhl, D. Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'EGB. (2013).
60. Fagot, J.-P., Boutrelle, A., Ricordeau, P., Weill, A. & Allemand, H. HPV vaccination in France: Uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* **29**, 3610–3616 (2011).
61. Hariri, S., Markowitz, L. E., Dunne, E. F. & Unger, E. R. Population impact of HPV vaccines: summary of early evidence. *J Adolesc Health* **53**, 679–682 (2013).
62. Bonanni, P. *et al.* Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines* **3**, 3–12 (2015).
63. Jit, M. & Brisson, M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *Pharmacoeconomics* **29**, 371–386 (2011).
64. Ley, C. *et al.* Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J. Natl. Cancer Inst.* **83**, 997–1003 (1991).

65. Ho, G. Y., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C. J. & Burk, R. D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.* **338**, 423–428 (1998).
66. Chan, P. K. S. *et al.* Determinants of cervical human papillomavirus infection: differences between high- and low-oncogenic risk types. *J. Infect. Dis.* **185**, 28–35 (2002).
67. Lerais, I. *et al.* Enquête sur les connaissances, opinions et comportements des lycéens autour des Human Papilloma Virus (HPV), France, Alpes-Maritimes, 2009. *BEH* **16**, 0–98 (2010).
68. Mehu-Parant, F., Rouzier, R., Soulat, J.-M. & Parant, O. Eligibility and willingness of first-year students entering university to participate in a HPV vaccination catch-up program. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* **148**, 186–190 (2010).
69. Haesebaert, J. *et al.* French women's knowledge of and attitudes towards cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination among those with 14 - 18 year old daughters: a quantitative-qualitative study. *BMC Public Health* **12**, 1034 (2012).
70. Lee Mortensen, G., Adam, M. & Idtaleb, L. Parental attitudes towards male human papillomavirus vaccination: a pan-European cross-sectional survey. *BMC Public Health* **15**, 624 (2015).
71. Alépovitch, A. *et al.* *Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique, rapport final*. 91 (ANSM & CNAMTS, 2015). at <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>>
72. HCSP. *Mentions minimales obligatoires pour les publicités audiovisuelles sur les vaccins anti-HPV*. (Haut Conseil de la Santé Publique, 2008). at <<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=42>>
73. Schiffman, M. & Kjaer, S. K. Natural History of Anogenital Human Papillomavirus Infection and Neoplasia. *JNCI Monographs* **2003**, 14 –19 (2003).
74. Monsonégo, J. *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. (Springer France Editions, 2007).
75. WHO. *Initiative for Vaccine Research – 2004-2005 strategic plan*. (World Health Organisation, 2004).
76. Bruni, L. *et al.* Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis.* **202**, 1789–1799 (2010).
77. Crow, J. M. HPV: The global burden. *Nature* **488**, S2–S3 (2012).
78. Clifford, G., Franceschi, S., Diaz, M., Muñoz, N. & Villa, L. L. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* **24 Suppl 3**, S3/26–34 (2006).
79. Partridge, J. M. & Koutsky, L. A. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* **6**, 21–31 (2006).
80. Smith, J. S., Gilbert, P. A., Melendy, A., Rana, R. K. & Pimenta, J. M. Age-Specific Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Males: A Global Review. *Journal of Adolescent Health* **48**, 540–552 (2011).

81. Smith, J. S., Melendy, A., Rana, R. K. & Pimenta, J. M. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* **43**, S5–25, S25.e1–41 (2008).
82. Oriel, J. D. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* **47**, 1–13 (1971).
83. Baken, L. A. *et al.* Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and type-specific concordance. *J. Infect. Dis.* **171**, 429–432 (1995).
84. Castellsagué, X. *et al.* Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J. Infect. Dis.* **176**, 353–361 (1997).
85. Doorbar, J. The papillomavirus life cycle. *J. Clin. Virol.* **32 Suppl 1**, S7–15 (2005).
86. Gravitt, P. E. The known unknowns of HPV natural history. *J. Clin. Invest.* **121**, 4593–4599 (2011).
87. Machalek, D. A. *et al.* Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* **13**, 487–500 (2012).
88. Nyitray, A. G. *et al.* The natural history of genital human papillomavirus among HIV-negative men having sex with men and men having sex with women. *J. Infect. Dis.* **212**, 202–212 (2015).
89. Maglenon, G. A., McIntosh, P. & Doorbar, J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. *Virology* **414**, 153–163 (2011).
90. Bosch, F. X. *et al.* Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* **26 Suppl 10**, K1–16 (2008).
91. Moscicki, A.-B. *et al.* Natural history of anal human papillomavirus infection in heterosexual women and risks associated with persistence. *Clin. Infect. Dis.* **58**, 804–811 (2014).
92. Garland, S. M. *et al.* Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J. Infect. Dis.* **199**, 805–814 (2009).
93. Bouvard, V. *et al.* A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *The Lancet Oncology* **10**, 321–322 (2009).
94. de Sanjose, S. *et al.* Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology* **11**, 1048–1056 (2010).
95. Smith, J. S. *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *International Journal of Cancer* **121**, 621–632 (2007).
96. Clifford, G. M. *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 1157–1164 (2005).
97. Muñoz, N. *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* **348**, 518–527 (2003).

98. Castellsagué, X. *et al.* Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J. Natl. Cancer Inst.* **98**, 303–315 (2006).
99. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* **136**, E359–E386 (2015).
100. Bossard, N. *et al.* Survie des patients atteints de cancer en France: principaux résultats de la première étude du réseau des registres français des cancers (Francim). *Oncologie* **9**, 574–580 (2007).
101. de Martel, C. *et al.* Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* **13**, 607–615 (2012).
102. Oh, J.-K. & Weiderpass, E. Infection and cancer: global distribution and burden of diseases. *Ann Glob Health* **80**, 384–392 (2014).
103. De Vuyst, H., Clifford, G. M., Nascimento, M. C., Madeleine, M. M. & Franceschi, S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int. J. Cancer* **124**, 1626–1636 (2009).
104. Stier, E. A. *et al.* Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **213**, 278–309 (2015).
105. Nyitray, A. *et al.* Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men. *J. Infect. Dis.* **197**, 1676–1684 (2008).
106. Palefsky, J. M. & Rubin, M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* **36**, 187–200 (2009).
107. Mathews, W. C. *et al.* Estimating the accuracy of anal cytology in the presence of an imperfect reference standard. *PLoS ONE* **5**, e12284 (2010).
108. Ho, K. S. & Cranston, R. D. Anal cytology screening in HIV-positive men who have sex with men: what's new and what's now? *Curr. Opin. Infect. Dis.* **23**, 21–25 (2010).
109. Katz, K. A., Clarke, C. A., Bernstein, K. T., Katz, M. H. & Klausner, J. D. Is there a proven link between anal cancer screening and reduced morbidity or mortality? *Ann. Intern. Med.* **150**, 283–284; author reply 284–285 (2009).
110. Hacker, N. F., Eifel, P. J. & van der Velden, J. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* **131 Suppl 2**, S76–83 (2015).
111. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **90**, 1–636 (2007).
112. Giuliano, A. R. *et al.* Epidemiology of Human Papillomavirus Infection in Men, Cancers other than Cervical and Benign Conditions. *Vaccine* **26**, Supplement 10, K17–K28 (2008).
113. Miralles-Guri, C. *et al.* Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J. Clin. Pathol.* **62**, 870–878 (2009).
114. Blomberg, M., Nielsen, A., Munk, C. & Kjaer, S. K. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978–2007: Focus on human papillomavirus associated sites. *Int. J. Cancer* **129**, 733–741 (2011).

115. Gillison, M. L. *et al.* Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F34–54 (2012).
116. Bouscarat, F. *et al.* Verrues génitales (condylomes) externes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **133**, 36–38 (2006).
117. von Krogh, G., Lacey, C. J., Gross, G., Barrasso, R. & Schneider, A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* **76**, 162–168 (2000).
118. Bouscarat, F., Pelletier, F., Drobacheff-Thiébaud, C. & Aubin, F. in *Les infections sexuellement transmissibles (1e édition)* (ed. Janier, M.) 106–115 (Elsevier Masson, 2009). at <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294088742000177>>
119. Gross, G. & Pfister, H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med. Microbiol. Immunol.* **193**, 35–44 (2004).
120. Patel, H., Wagner, M., Singhal, P. & Kothari, S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases* **13**, 39 (2013).
121. Aubin, F. *et al.* Incidence des condylomes chez les femmes et les hommes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **138**, A74–A75 (2011).
122. Aubin, F. *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin. Infect. Dis.* **47**, 610–615 (2008).
123. Arima, Y. *et al.* Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men. *J. Infect. Dis.* **202**, 1181–1184 (2010).
124. Anic, G. M. *et al.* Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men study. *J. Infect. Dis.* **204**, 1886–1892 (2011).
125. Maw, R. D., Reitano, M. & Roy, M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS* **9**, 571–578 (1998).
126. Woodhall, S. *et al.* Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect* **84**, 161–166 (2008).
127. Larson, D. A. & Derkay, C. S. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* **118**, 450–454 (2010).
128. Derkay, C. S. & Wiatrak, B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* **118**, 1236–1247 (2008).
129. Armstrong, L. R. *et al.* Incidence and Prevalence of Recurrent Respiratory Papillomatosis among Children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis.* **31**, 107–109 (2000).
130. Reeves, W. C. *et al.* National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **129**, 976–982 (2003).
131. Donne, A. J. & Clarke, R. Recurrent respiratory papillomatosis: an uncommon but potentially devastating effect of human papillomavirus in children. *Int J STD AIDS* **21**, 381–385 (2010).

132. Draganov, P., Todorov, S., Todorov, I., Karchev, T. & Kalvatchev, Z. Identification of HPV DNA in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis using SYBR Green real-time PCR. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **70**, 469–473 (2006).
133. Reidy, P. M. *et al.* Integration of human papillomavirus type 11 in recurrent respiratory papilloma-associated cancer. *Laryngoscope* **114**, 1906–1909 (2004).
134. Gerein, V., Rastorguev, E., Gerein, J., Draf, W. & Schirren, J. Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* **132**, 392–394 (2005).
135. Blanc, B. *Dépistage du cancer du col de l'utérus*. (2005).
136. Schaffer, P. *et al.* Cervical cancer screening in France. *European Journal of Cancer* **36**, 2215–2220 (2000).
137. Haute Autorité de Santé. *État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Synthèse et recommandations—juillet 2010*. 235 (2010).
138. Duport, N. *Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus: état des connaissances*. (Institut National de Veille Sanitaire, 2007).
139. Duport, N., Salines, E. & Grémy, I. Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012. (2013). at <http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/pdf/2014_13-14-15_3.pdf>
140. DREES. *Etat de santé de la population en France*. (Ministère des Affaires sociales et de la Santé, 2011).
141. Bulkmand, N. W. J. *et al.* Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* **370**, 1764–1772 (2007).
142. Hoonhorst, F. & Hamon, A. Cancer du col de l'utérus et dépistage du HPV. *IRBM News* **29**, 19–21 (2008).
143. Pagliusi, S. R. & Teresa Aguado, M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* **23**, 569–578 (2004).
144. Villa, L. L. *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* **6**, 271–278 (2005).
145. Block, S. L. *et al.* Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* **118**, 2135–2145 (2006).
146. The FUTURE I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* **341**, c3493–c3493 (2010).
147. Muñoz, N. *et al.* Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J. Natl. Cancer Inst.* **102**, 325–339 (2010).
148. Giuliano, A. R. *et al.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N. Engl. J. Med* **364**, 401–411 (2011).

149. Palefsky, J. M. *et al.* HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *New England Journal of Medicine* **365**, 1576–1585 (2011).
150. Hantz, S., Alain, S. & Denis, F. Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : enjeux et perspectives. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* **34**, 647–655 (2006).
151. Aubin, F. Vaccination contre le papillomavirus humain : état des lieux. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* **139**, 339–343 (2012).
152. Harper, D. M. *et al.* Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* **367**, 1247–1255 (2006).
153. Villa, L. L. *et al.* Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* **24**, 5571–5583 (2006).
154. Olsson, S.-E. *et al.* Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* **25**, 4931–4939 (2007).
155. Schwarz, T. F. *et al.* Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Human Vaccines* **7**, 958–965 (2011).
156. Schwarz, T. F. *et al.* Long-term Immunogenicity and Safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted Vaccine in 10- to 14-year-old Girls: Open 6-year Follow-up of an Initial Observer-blinded, Randomized Trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **33**, 1255–1261 (2014).
157. Luna, J. *et al.* Long-Term Follow-up Observation of the Safety, Immunogenicity, and Effectiveness of Gardasil™ in Adult Women. *PLoS ONE* **8**, e83431 (2013).
158. Stanley, M. Potential mechanisms for HPV vaccine-induced long-term protection. *Gynecologic Oncology* **118**, S2–S7 (2010).
159. Einstein, M. H. *et al.* Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine. *Human Vaccines* **7**, 1343–1358 (2011).
160. Kreimer, A. R. *et al.* Proof-of-Principle Evaluation of the Efficacy of Fewer Than Three Doses of a Bivalent HPV16/18 Vaccine. *JNCI J Natl Cancer Inst* **103**, 1444–1451 (2011).
161. Dobson SM, McNeil S, Dionne M & et al. Immunogenicity of 2 doses of hpv vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: A randomized clinical trial. *JAMA* **309**, 1793–1802 (2013).
162. Krajden, M. *et al.* Assessment of HPV 16 and HPV 18 antibody responses by pseudovirus neutralization, Merck cLIA and Merck total IgG LIA immunoassays in a reduced dosage quadrivalent HPV vaccine trial. *Vaccine* **32**, 624–630 (2014).
163. Petäjä, T. *et al.* Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Healthy Boys Aged 10–18 Years. *Journal of Adolescent Health* **44**, 33–40 (2009).
164. CNPV. *Bilan de suivi de pharmacovigilance des Vaccins Anti-HPV - Commission nationale de pharmacovigilance du 22/11/11.* (Afssaps, 2011).
165. Afssaps. *Etude de surveillance réalisée par l'Afssaps sur les données du SNIIRAM/ Résultats intermédiaires au 10/11/2011.* (Afssaps, 2011).

166. Haut Conseil de la Santé Publique. *Avis relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles de 14 à 23 ans.* (2010).
167. Haut Conseil de la Santé Publique. *Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent.* (Haut Conseil de la Santé Publique, 2007).
168. Haut Conseil de la Santé Publique. *Le vaccin Gardasil® et la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus.* (Haut Conseil de la Santé Publique, 2011).
169. Donovan, B. *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* **11**, 39–44 (2011).
170. Read, T. R. H. *et al.* The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* **87**, 544–547 (2011).
171. Moscicki, A.-B. *et al.* Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F24–33 (2012).
172. Garnett, G. P. Role of Herd Immunity in Determining the Effect of Vaccines against Sexually Transmitted Disease. *J Infect Dis.* **191**, S97–S106 (2005).
173. Drolet, M. *et al.* Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* **15**, 565–580 (2015).
174. Markowitz, L. E. *et al.* Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *Journal of Infectious Diseases* **208**, 385–393 (2013).
175. Fairley, C. K. *et al.* Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect* **85**, 499–502 (2009).
176. Leval, A. *et al.* Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J. Infect. Dis.* **206**, 860–866 (2012).
177. Leval, A. *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* **105**, 469–474 (2013).
178. Bauer, H. M., Wright, G. & Chow, J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007–2010. *Am J Public Health* **102**, 833–835 (2012).
179. Heard, I. *et al.* Human papillomavirus types distribution in organised cervical cancer screening in France. *PLoS ONE* **8**, e79372 (2013).
180. Gertig, D. M. *et al.* Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* **11**, 227 (2013).
181. Crowe, E. *et al.* Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* **348**, g1458 (2014).
182. Powell, S. E. *et al.* Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine* **31**, 109–113 (2012).

183. Mahmud, S. M., Kliwer, E. V., Lambert, P., Bozat-Emre, S. & Demers, A. A. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *J. Clin. Oncol.* **32**, 438–443 (2014).
184. Baldur-Felskov, B., Dehlendorff, C., Munk, C. & Kjaer, S. K. Early Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Cervical Neoplasia—Nationwide Follow-up of Young Danish Women. *JNCI J Natl Cancer Inst* **106**, djt460 (2014).
185. Kahn, J. A. *et al.* Vaccine-Type Human Papillomavirus and Evidence of Herd Protection After Vaccine Introduction. *Pediatrics* peds.2011–3587 (2012). doi:10.1542/peds.2011-3587
186. Cummings, T. *et al.* Reduction of HPV infections through vaccination among at-risk urban adolescents. *Vaccine* **30**, 5496–5499 (2012).
187. Brun, J. Vaccination contre le papillomavirus humain. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* **37**, S155–S166 (2008).
188. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. *Le SNIIRAM et les bases de données de l'Assurance Maladie en 2011*. (2011).
189. Haut Conseil de la Santé Publique. *Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à HPV des jeunes filles*. (2012).
190. Rouzier, R. & Giordanella, J.-P. Coverage and compliance of Human Papilloma Virus vaccines in Paris: demonstration of low compliance with non-school-based approaches. *J Adolesc Health* **47**, 237–241 (2010).
191. Ganry, O., Bernin-Mereau, A.-S., Gignon, M., Merlin-Brochard, J. & Schmit, J.-L. Human papillomavirus vaccines in Picardy, France: Coverage and correlation with socioeconomic factors. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* doi:10.1016/j.respe.2013.04.005
192. Roberts, S. A. *et al.* Human papillomavirus vaccination and social inequality: results from a prospective cohort study. *Epidemiology and infection* **139**, 400 (2011).
193. Pruitt, S. L. & Schootman, M. Geographic Disparity, Area Poverty, and Human Papillomavirus Vaccination. *American Journal of Preventive Medicine* **38**, 525–533 (2010).
194. Lefevre, E., Hens, N., De Smet, F. & Van Damme, P. Dynamics of HPV vaccination initiation in Flanders (Belgium) 2007-2009: a Cox regression model. *BMC public health* **11**, 470 (2011).
195. Rondy, M., Van Lier, A., Van de Kasstele, J., Rust, L. & De Melker, H. Determinants for HPV vaccine uptake in the Netherlands: A multilevel study. *Vaccine* **28**, 2070–2075 (2010).
196. Smith, L. M. *et al.* Factors associated with initiation and completion of the quadrivalent human papillomavirus vaccine series in an ontario cohort of grade 8 girls. *BMC Public Health* **11**, 645 (2011).
197. Lefevre, E. *et al.* Like mother, like daughter? Mother's history of cervical cancer screening and daughter's Human Papillomavirus vaccine uptake in Flanders (Belgium). *Vaccine* **29**, 8390–8396 (2011).
198. Canfell, K. Who should be vaccinated against HPV? *BMJ* **350**, h2244 (2015).

199. Franco, E. L., Cuzick, J., Hildesheim, A. & de Sanjosé, S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* **24 Suppl 3**, S3/171–177 (2006).
200. Kiviat, N. B., Hawes, S. E. & Feng, Q. Screening for cervical cancer in the era of the HPV vaccine--the urgent need for both new screening guidelines and new biomarkers. *J. Natl. Cancer Inst.* **100**, 290–291 (2008).
201. Lynge, E., Antilla, A., Arbyn, M., Segnan, N. & Ronco, G. What's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination. *Eur. J. Cancer* **45**, 2714–2721 (2009).
202. Meijer, C. J. L. M., Berkhof, J., Heideman, D. A. M. & Snijders, P. J. F. Cervical cancer prevention: who should receive vaccination? *Nat Clin Pract Oncol* **5**, 12–13 (2008).
203. Ronco, G. & Giorgi Rossi, P. New paradigms in cervical cancer prevention: opportunities and risks. *BMC Womens Health* **8**, 23 (2008).
204. Bosch, F. X. *et al.* HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol* (2015). doi:10.1038/nrclinonc.2015.146
205. Östör, A. G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **12**, 186–192 (1993).
206. Mendes, D., Bains, I., Vanni, T. & Jit, M. Systematic review of model-based cervical screening evaluations. *BMC Cancer* **15**, 334 (2015).
207. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **60**, 1705–1708 (2011).
208. Government of Canada, P. H. A. of C. *Update On Human Papillomavirus (HPV) Vaccines - Canada Communicable Disease Report Monthly - Public Health Agency of Canada.* (2012). at <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/index-eng.php>>
209. Health, A. G. D. of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | November 2011 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. at <<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-11/positive-recommendations>>
210. Arbyn, M. *et al.* EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int. J. Cancer* **131**, 1969–1982 (2012).
211. European Medicines Agency. *Gardasil. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation.* (European Medicines Agency, 2012).
212. Ben Hadj Yahia, M.-B., Jouin-Bortolotti, A. & Dervaux, B. Extending the Human Papillomavirus Vaccination Programme to Include Males in High-Income Countries: A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Studies. *Clin Drug Investig* **35**, 471–485 (2015).
213. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* **8**, 336–341 (2010).
214. Taira, A. V., Neukermans, C. P. & Sanders, G. D. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerging Infect. Dis.* **10**, 1915–1923 (2004).

215. Kulasingam, S. *et al.* A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex Health* **4**, 165–175 (2007).
216. Elbasha, E. H., Dasbach, E. J. & Insinga, R. P. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging Infect. Dis.* **13**, 28–41 (2007).
217. National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment. *Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) – a health technology assessment*. (Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment, 2007).
218. Elbasha, E. H., Dasbach, E. J. & Insinga, R. P. A multi-type HPV transmission model. *Bull. Math. Biol.* **70**, 2126–2176 (2008).
219. Jit, M., Choi, Y. H. & Edmunds, W. J. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* **337**, a769 (2008).
220. Zechmeister, I., Blasio, B. F. de, Garnett, G., Neilson, A. R. & Siebert, U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine* **27**, 5133–5141 (2009).
221. Kim, J. J. & Goldie, S. J. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ* **339**, b3884 (2009).
222. Elbasha, E. H. & Dasbach, E. J. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* **28**, 6858–6867 (2010).
223. Olsen, J. & Jepsen, M. R. Human Papillomavirus Transmission and Cost-Effectiveness of Introducing Quadrivalent HPV Vaccination in Denmark. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* **26**, 183–191 (2010).
224. Chesson, H. W., Ekwueme, D. U., Saraiya, M., Dunne, E. F. & Markowitz, L. E. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine* **29**, 8443–8450 (2011).
225. Comité sur l’immunisation du Québec & HPV ad hoc scientific committee. *HPV Vaccination in Québec: Knowledge Update and Expert Panel Proposals*. (Institut national de santé publique du Québec). at <<http://www.santecom.qc.ca/Bibliothequevirtuelle/INSPQ/9782550687573.pdf>>
226. Burger, E. A., Sy, S., Nygård, M., Kristiansen, I. S. & Kim, J. J. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS ONE* **9**, e89974 (2014).
227. Laprise, J.-F. *et al.* Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: A transmission-dynamic modelling study. *Vaccine* **32**, 5845–5853 (2014).
228. Pearson, A. L. *et al.* Is expanding HPV vaccination programs to include school-aged boys likely to be value-for-money: a cost-utility analysis in a country with an existing school-girl program. *BMC Infect. Dis.* **14**, 351 (2014).
229. Kim, J. J. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis* **10**, 845–852 (2010).
230. Deshmukh, A. A., Chiao, E. Y., Das, P. & Cantor, S. B. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-negative men

- who have sex with men to prevent recurrent high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Vaccine* **32**, 6941–6947 (2014).
231. Husereau, D. *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health* **16**, 231–250 (2013).
 232. Ramsey, S. *et al.* Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: the ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value Health* **8**, 521–533 (2005).
 233. WHO. *Investing in health for economic development*. (WHO, 2001).
 234. Regan, D. G., Philp, D. J., Hocking, J. S. & Law, M. G. Modelling the population-level impact of vaccination on the transmission of human papillomavirus type 16 in Australia. *Sex Health* **4**, 147–163 (2007).
 235. Brisson, M., van de Velde, N., Franco, E. L., Drolet, M. & Boily, M.-C. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J. Infect. Dis.* **204**, 372–376 (2011).
 236. Seto, K., Marra, F., Raymakers, A. & Marra, C. A. The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: a systematic review. *Drugs* **72**, 715–743 (2012).
 237. Jiang, Y. *et al.* A critical review of cost-effectiveness analyses of vaccinating males against human papillomavirus. *Hum Vaccin Immunother* **9**, 2285–2295 (2013).
 238. Olsen, J. & Jørgensen, T. R. Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* **13**, 4 (2015).
 239. Romanowski, B. *et al.* Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother* **10**, 1155–1165 (2014).
 240. Gertig, D. M., Brotherton, J. M. L. & Saville, M. Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination Program Register, Australia. *Sex Health* **8**, 171–178 (2011).
 241. Boëlle, P.-Y. Épidémiologie théorique et vaccination. *La Revue de Médecine Interne* **28**, 161–165 (2007).
 242. Brisson, M., Van de Velde, N. & Boily, M.-C. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries. *Public Health Genomics* **12**, 343–351 (2009).
 243. Fesenfeld, M., Hutubessy, R. & Jit, M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine* **31**, 3786–3804 (2013).
 244. Jit, M., Brisson, M., Portnoy, A. & Hutubessy, R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health* **2**, e406–414 (2014).
 245. Jit, M., Chapman, R., Hughes, O. & Choi, Y. H. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. *BMJ* **343**, d5775 (2011).

246. Van de Velde, N. *et al.* Population-level impact of the bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccines: a model-based analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* **104**, 1712–1723 (2012).
247. Brisson, M. *et al.* Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study. *Vaccine* **31**, 3863–3871 (2013).
248. Canfell, K. *et al.* Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F157–167 (2012).
249. Bogaards, J. A. *et al.* Sex-specific immunization for sexually transmitted infections such as human papillomavirus: insights from mathematical models. *PLoS Med.* **8**, e1001147 (2011).
250. Baussano, I., Dillner, J., Lazzarato, F., Ronco, G. & Franceschi, S. Upscaling human papillomavirus vaccination in high-income countries: impact assessment based on transmission model. *Infect. Agents Cancer* **9**, 4 (2014).
251. Van de Velde, N., Brisson, M. & Boily, M.-C. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine* **28**, 5473–5484 (2010).
252. Vänskä, S. *et al.* Impact of vaccination on 14 high-risk HPV type infections: a mathematical modelling approach. *PLoS ONE* **8**, e72088 (2013).
253. Bogaards, J. A. *et al.* Model-Based Estimation of Viral Transmissibility and Infection-Induced Resistance From the Age-Dependent Prevalence of Infection for 14 High-Risk Types of Human Papillomavirus. *Am. J. Epidemiol.* **171**, 817–825 (2010).
254. Korostil, I. A., Peters, G. W., Law, M. G. & Regan, D. G. Herd immunity effect of the HPV vaccination program in Australia under different assumptions regarding natural immunity against re-infection. *Vaccine* **31**, 1931–1936 (2013).
255. Kim, J. J., Brisson, M., Edmunds, W. J. & Goldie, S. J. Modeling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine* **26 Suppl 10**, K76–86 (2008).
256. Brisson, M. & Edmunds, W. J. Impact of model, methodological, and parameter uncertainty in the economic analysis of vaccination programs. *Med Decis Making* **26**, 434–446 (2006).
257. Matthijsse, S. M. *et al.* The estimated impact of natural immunity on the effectiveness of human papillomavirus vaccination. *Vaccine* **33**, 5357–5364 (2015).
258. Guégan, J. & Choisy, M. *Introduction à l'épidémiologie intégrative des maladies infectieuses et parasitaires.* (De Boeck, 2008).
259. Dasbach, E. J., Elbasha, E. H. & Insinga, R. P. Mathematical Models for Predicting the Epidemiologic and Economic Impact of Vaccination against Human Papillomavirus Infection and Disease. *Epidemiologic Reviews* **28**, 88–100 (2006).
260. Jannot, A.-S. HOMOSID: une micro-simulation de l'épidémie liée au virus de l'immunodéficience humaine dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en France. (2011). at <<http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00644026>>
261. Regan, D. G., Philp, D. J. & Waters, E. K. Unresolved questions concerning human papillomavirus infection and transmission: a modelling perspective. *Sex. Health* **7**, 368–375 (2010).

262. Simão, J. & Todd, P. M. Modeling mate choice in monogamous mating systems with courtship. *Adaptive Behavior* **10**, 113–136 (2002).
263. French, R. M. & Kus, E. T. KAMA: A temperature-driven model of mate choice using dynamic partner representations. *Adaptive Behavior* **16**, 71–95 (2008).
264. Bearman, P. S., Moody, J. & Stovel, K. Chains of affection: The structure of adolescent romantic and sexual networks. *American Journal of Sociology* **110**, 44–91 (2002).
265. Alam, S., Meyer, R. & Norling, E. in *Multi-Agent-Based Simulation IX* (eds. David, N. & Sichman, J.) **5269**, 33–45 (Springer Berlin / Heidelberg, 2009).
266. Knittel, A. K., Riolo, R. L. & Snow, R. C. Development and evaluation of an agent-based model of sexual partnership. *Adaptive Behavior* **19**, 425–450 (2011).
267. Marra, F., Cloutier, K., Oteng, B., Marra, C. & Ogilvie, G. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. *Pharmacoeconomics* **27**, 127–147 (2009).
268. Dasbach, E. J., Elbasha, E. H. & Insinga, R. P. Mathematical Models for Predicting the Epidemiologic and Economic Impact of Vaccination against Human Papillomavirus Infection and Disease. *Epidemiologic Reviews* **28**, 88–100 (2006).
269. Anderson, R. M. & May, R. M. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. (Oxford University Press, USA, 1992).
270. Sénécal, M. *et al.* Loss of quality of life associated with genital warts: baseline analyses from a prospective study. *Sex Transm Infect* **87**, 209–215 (2011).
271. Rositch, A. F. *et al.* Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. *Cancer Res* **72**, 6183–6190 (2012).
272. Gravitt, P. E. *et al.* A cohort effect of the sexual revolution may be masking an increase in human papillomavirus detection at menopause in the United States. *J. Infect. Dis.* **207**, 272–280 (2013).
273. Trottier, H. *et al.* Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res.* **70**, 8569–8577 (2010).
274. González, P. *et al.* Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **19**, 3044–3054 (2010).
275. Goodman, M. T. *et al.* Prevalence, acquisition, and clearance of cervical human papillomavirus infection among women with normal cytology: Hawaii Human Papillomavirus Cohort Study. *Cancer Res.* **68**, 8813–8824 (2008).
276. Lanza, S. T., Kugler, K. C. & Mathur, C. Differential Effects for Sexual Risk Behavior: An Application of Finite Mixture Regression. *Open Fam Stud J* **4**, 81–88 (2011).
277. Garnett, G. P. Inferring mechanisms for sexual partnership formation from the distribution of sexual partner numbers. *Sex Transm Dis* **35**, 41–42 (2008).
278. McPherson, M., Smith-Lovin, L. & Cook, J. M. Birds of a feather: Homophily in social networks. *Annual review of sociology* **27**, 415–444 (2001).
279. Bajos, N. & Bozon, M. *Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé*. (2008).

280. Bell, M. L., van Roode, T., Dickson, N. P., Jiang, Z. J. & Paul, C. Consistency and reliability of self-reported lifetime number of heterosexual partners by gender and age in a cohort study. *Sex Transm Dis* **37**, 425–431 (2010).
281. Crowther, M. J. & Lambert, P. C. A general framework for parametric survival analysis. *Stat Med* **33**, 5280–5297 (2014).
282. R. Core Team. *R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2012.* (ISBN 3-900051-07-0, 2014).
283. Hilbe, J. *Negative binomial regression.* (Cambridge University Press, 2011).
284. Furman, E. On the convolution of the negative binomial random variables. *Statistics & Probability Letters* **77**, 169–172 (2007).
285. Greene, W. Functional forms for the negative binomial model for count data. *Economics Letters* **99**, 585–590 (2008).
286. Zinn, S. A Mate-Matching Algorithm for Continuous-Time Microsimulation Models. *Publications Office of the European Union* (2010).
287. Duée, M. La modélisation des comportements démographiques dans le modèle de microsimulation Destinie. (2005).
288. Gallus, G., Radaelli, G. & Marchi, M. Poisson approximation to a negative binomial process in the surveillance of rare health events. *Methods Inf Med* **30**, 206–9 (1991).
289. Lang, M. Theoretical discussion and Monte-Carlo simulations for a Negative Binomial process paradox. *Stochastic Environmental Research and Risk Assessment* **13**, 183–200 (1999).
290. Molano, M. *et al.* Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am. J. Epidemiol.* **158**, 486–494 (2003).
291. Franco, E. L. *et al.* Epidemiology of Acquisition and Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection in Women from a High-Risk Area for Cervical Cancer. *Journal of Infectious Diseases* **180**, 1415–1423 (1999).
292. Rodríguez, A. C. *et al.* Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J. Natl. Cancer Inst.* **100**, 513–517 (2008).
293. Aral, S. O., Over, M., Manhart, L. & Holmes, K. K. Sexually Transmitted Infections. (2006). at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/books/NBK11734/>>
294. Bajos, N. *et al.* Changes in sexual behaviours: from secular trends to public health policies. *AIDS* **24**, 1185–1191 (2010).
295. Mercer, C. H. *et al.* Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *The Lancet* **382**, 1781–1794 (2013).
296. Wellings, K. *et al.* Sexual behaviour in context: a global perspective. *The Lancet* **368**, 1706–1728 (2006).
297. Handcock, M. S. & Jones, J. H. Likelihood-based inference for stochastic models of sexual network formation. *Theor Popul Biol* **65**, 413–422 (2004).
298. Hamilton, D. T., Handcock, M. S. & Morris, M. Degree distributions in sexual networks: a framework for evaluating evidence. *Sex Transm Dis* **35**, 30–40 (2008).

299. Garnett, G. P., Kim, J. J., French, K. & Goldie, S. J. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* **24 Suppl 3**, S3/178–186 (2006).
300. Mossong, J. *et al.* Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases. *PLoS Med* **5**, e74 (2008).
301. Stigum, H., Magnus, P., Harns, J. R., Samuelsen, S. O. & Bakketeig, L. S. Frequency of Sexual Partner Change in a Norwegian Population Data Distribution and Covariates. *Am. J. Epidemiol.* **145**, 636–643 (1997).
302. Brisson, M., Boily, M. C., Mâsse, B. R., Adrien, A. & Léaune, V. Highlights of the sexual activity of the heterosexual population in the province of Quebec. *Sex Transm Infect* **75**, 296–299 (1999).
303. Warszawski, J. & Meyer, L. Sex difference in partner notification: results from three population based surveys in France. *Sex Transm Infect* **78**, 45–49 (2002).
304. Norris Turner, A., Paul, P. & Norris, A. H. Limited benefit of repeating a sensitive question in a cross-sectional sexual health study. *BMC Med Res Methodol* **13**, 34 (2013).
305. Walker, L. Modelling inter-ethnic partnerships in New Zealand 1981-2006: a census-based approach. (ResearchSpace@ Auckland, 2010).
306. Anttila, A. *et al.* Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur. J. Cancer* **45**, 2649–2658 (2009).
307. Fonteneau, L., Ragot, M., Guthmann, J.-P. & Lévy-Bruhl, D. Use of health care reimbursement data to estimate vaccination coverage in France: Example of hepatitis B, meningitis C, and human papillomavirus vaccination. *Rev Epidemiol Sante Publique* (2015). doi:10.1016/j.respe.2015.06.005
308. Guilbert, P., Peretti-Watel, P., Beck, F. & Gautier, A. Baromètre cancer 2005. *Saint-Denis: Éditions Inpes* (2006).
309. Allonier, C., Dourgnon, P. & Rochereau, T. *Enquête sur la Santé et la Protection Sociale 2006*. (2008).
310. Allonier, C., Dourgnon, P. & Rochereau, T. *Enquête sur la Santé et la Protection Sociale 2008*. (2010).
311. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques. *L'état de santé de la population en France 2011*. (2012).
312. Légifrance. *Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806* (2004).
313. Institut National de Veille Sanitaire. *Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus*. (2007).
314. Haute Autorité de Santé. *Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation référentiel de pratiques de l'EPS*. (2013).
315. Chan Chee, C., Begassat, M. & Kovess, V. Les facteurs associés au dépistage des cancers du col utérin dans une population mutualiste. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* **53**, 69–75 (2005).
316. Beck, F., Guignard, R., Richard, J.-B., Wilquin, J.-L. & Peretti-Watel, P. *Premiers résultats du baromètre santé 2010*. (2012).

317. Montaut, A. Santé et recours aux soins des femmes et des hommes. Premiers résultats de l'enquête Handicap-Santé 2008. *Etudes et résultats. Drees* (2010).
318. Desai, S., Soldan, K., White, J., Sheridan, A. & Gill, O. N. Human papillomavirus vaccine coverage. *Lancet* **376**, 328–329; author reply 330 (2010).
319. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National and state vaccination coverage among adolescents aged 13 through 17 years--United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **60**, 1117–1123 (2011).
320. Bach, P. B. Gardasil: from bench, to bedside, to blunder. *Lancet* **375**, 963–964 (2010).
321. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National, state, and local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years--United States, 2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **58**, 997–1001 (2009).
322. Armitage, C. J. & Conner, M. Efficacy of the Theory of Planned Behaviour: a meta-analytic review. *Br J Soc Psychol* **40**, 471–499 (2001).
323. Anttila, A. *et al.* Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries. *Eur. J. Cancer* **51**, 241–251 (2015).
324. INCa (Institut National du Cancer). *Plan cancer 2009-2013 - Rapport final au président de la République.* (2013). at <<http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>>
325. INCa (Institut National du Cancer). *Plan cancer 2014-2019 - Guérir et prévenir les cancers: donnons les mêmes chances à tous, partout en france.* (2014).
326. Institut National du Cancer. *Premier rapport au président de la République - Plan cancer 2014 -2019.* (Institut National du Cancer, 2015).
327. Labbe, E. *et al.* Un indicateur de mesure de la précarité et de la «santé sociale»: le score EPICES. *La Revue de l'Ires* 3–49 (2007).
328. Afriteab, A., Bourgueilac, Y., Dufourneta, M. & Mousquèsabc, J. Les personnes recourant aux 21 centres de santé de l'étude Epidaure-CDS sont-elles plus précaires? *Questions d'économie de la santé* (2011). at <<http://www.irdes.fr/Publications/2011/Qes165.pdf>>
329. Cour des Comptes. *Rapport de la Cour des Comptes - Chapitre IX Les centres d'examens de santé.* 243–262 (2009). at <https://www.google.fr/url?url=https://www.ccomptes.fr/content/download/1265/12398/version/1/file/Chap9-centres-examens-de-sante.pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=AXhrVJmdEIXkaOWZgogM&ved=0CBQQFjAA&sig2=uM6qqpBGNO09Nnnaf-45hg&usg=AFQjCNEPnH_DSR7Mc1rvIS_ymWTFbc0BnQ>
330. HAS. *Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS).* (2013). at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08__vf_mel.pdf>
331. Ben Hadj Yahia, M. B., Wathelet, M., Irdel, F. & Bonte, D. Human Papillomavirus preventive strategies in Northern France: is there a double generation burden? *European Journal of Public Health* **25**, ckv175.070 (2015).

332. Pickett, K. E. & Pearl, M. Multilevel analyses of neighbourhood socioeconomic context and health outcomes: a critical review. *J Epidemiol Community Health* **55**, 111–122 (2001).
333. Bressoux, P., Coustère, P. & Leroy-Audouin, C. Les modèles multiniveau dans l'analyse écologique: le cas de la recherche en éducation. *Revue française de sociologie* 67–96 (1997).
334. Leyland, A. H. & Groenewegen, P. P. Multilevel modelling and public health policy. *Scandinavian Journal of Public Health* **31**, 267–274 (2003).
335. Snijders, T. A. B. & Bosker, R. J. *Multilevel analysis. An introduction to basic and advanced multilevel modeling*. (London etc.: Sage Publications, 1999).
336. Patel, P. R. & Berenson, A. B. Sources of HPV vaccine hesitancy in parents. *Hum Vaccin Immunother* **9**, 2649–2653 (2013).
337. WHO, U. *Immunization summary - a statistical reference containing data through 2010*. (2012).
338. UNICEF & WHO. *Immunization summary for 2013 data*. (UNICEF). at <http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/Immunization_Summary_2013.pdf>
339. Launay, O., Hoch, D., Saint-Sardos, C., Guillemot, D. & participates of Round Table n° 6 Giens XXV. Vaccines: specific features, simulation of impact and medico-economic modelling. *Thérapie* **65**, 357–365, 347–355 (2010).
340. MacDonald, N. E. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine* **33**, 4161–4164 (2015).
341. Jarrett, C. *et al.* Strategies for addressing vaccine hesitancy - A systematic review. *Vaccine* **33**, 4180–4190 (2015).
342. Williams, S. E. What are the factors that contribute to parental vaccine-hesitancy and what can we do about it? *Human Vaccines & Immunotherapeutics* **10**, 2584–2596 (2014).
343. Zimet, G. D., Liddon, N., Rosenthal, S. L., Lazcano-Ponce, E. & Allen, B. Chapter 24: Psychosocial aspects of vaccine acceptability. *Vaccine* **24 Suppl 3**, S3/201–209 (2006).
344. Zimet, G. D. *et al.* Parental attitudes about sexually transmitted infection vaccination for their adolescent children. *Arch Pediatr Adolesc Med* **159**, 132–137 (2005).
345. Fazekas, K. I., Brewer, N. T. & Smith, J. S. HPV vaccine acceptability in a rural Southern area. *Journal of Women's Health* **17**, 539–548 (2008).
346. Brewer, N. T. & Fazekas, K. I. Predictors of HPV vaccine acceptability: a theory-informed, systematic review. *Prev Med* **45**, 107–114 (2007).
347. Donders, G. G. *et al.* Knowledge of cervix cancer, human papilloma virus (HPV) and HPV vaccination at the moment of introduction of the vaccine in women in Belgium. *Archives of gynecology and obstetrics* **277**, 291–298 (2008).
348. Ferris, D. G. *et al.* Variables associated with human papillomavirus (HPV) vaccine acceptance by men. *The Journal of the American Board of Family Medicine* **22**, 34–42 (2009).
349. Allen, J. D. *et al.* A Systematic Review of Measures Used in Studies of Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Acceptability. *Vaccine* **28**, 4027–4037 (2010).

350. Juraskova, I., Bari, R. A., O'Brien, M. T. & McCaffery, K. J. HPV Vaccine Promotion: Does Referring to Both Cervical Cancer and Genital Warts Affect Intended and Actual Vaccination Behavior? *Women's Health Issues* **21**, 71–79 (2011).
351. Patel, D. A. *et al.* Human Papillomavirus Vaccine Intent and Uptake Among Female College Students. *Journal of American College Health* **60**, 151–161 (2012).
352. Trim, K., Nagji, N., Elit, L. & Roy, K. Parental Knowledge, Attitudes, and Behaviours towards Human Papillomavirus Vaccination for Their Children: A Systematic Review from 2001 to 2011. *Obstet Gynecol Int* **2012**, 921236 (2012).
353. Liddon, N., Hood, J., Wynn, B. A. & Markowitz, L. E. Acceptability of Human Papillomavirus Vaccine for Males: A Review of the Literature. *Journal of Adolescent Health* **46**, 113–123 (2010).
354. Luttringer-Magnin, D. *et al.* Human papillomavirus (HPV) vaccination: perception and practice among French general practitioners in the year since licensing. *Vaccine* **29**, 5322–5328 (2011).
355. European Centre for Disease Prevention and Control. *Introduction of HPV vaccines in European Union countries - an update.* (ECDC, 2012).
356. Davies, P., Chapman, S. & Leask, J. Antivaccination activists on the world wide web. *Arch Dis Child* **87**, 22–25 (2002).
357. Fox, S. Health Topics. *Pew Research Center: Internet, Science & Tech* at <<http://www.pewinternet.org/2011/02/01/health-topics-2/>>
358. Hughes, J. *et al.* Disparities in how parents are learning about the human papillomavirus vaccine. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **18**, 363–372 (2009).
359. Eysenbach, G. & Köhler, C. How do consumers search for and appraise health information on the world wide web? Qualitative study using focus groups, usability tests, and in-depth interviews. *BMJ* **324**, 573–577 (2002).
360. Chou, W. S., Hunt, Y. M., Beckjord, E. B., Moser, R. P. & Hesse, B. W. Social media use in the United States: implications for health communication. *J. Med. Internet Res.* **11**, e48 (2009).
361. Caron, A., Périchon, R., Ferreira-Carreira, L., Dervaux, B. & Ben Hadj Yahia, M. B. Acceptabilité de la vaccination contre les papillomavirus : l'apport de l'analyse des forums santé. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* **62**, **Supplement 5**, S205 (2014).
362. Wolfe RM, Sharp LK & Lipsky MS. Content and design attributes of antivaccination web sites. *JAMA* **287**, 3245–3248 (2002).
363. Bean, S. J. Emerging and continuing trends in vaccine opposition website content☆. *Vaccine* **29**, 1874–1880 (2011).
364. Kata, A. A postmodern Pandora's box: Anti-vaccination misinformation on the Internet. *Vaccine* **28**, 1709–1716 (2010).
365. Love, B., Himelboim, I., Holton, A. & Stewart, K. Twitter as a source of vaccination information: Content drivers and what they are saying. *American Journal of Infection Control* **41**, 568–570 (2013).
366. Keelan J, Pavri-Garcia V, Tomlinson G & Wilson K. Youtube as a source of information on immunization: A content analysis. *JAMA* **298**, 2481–2484 (2007).

367. Santi, M. F.-D. Sandrine Cabut et Pascale. La vaccination, ça se discute. *Le Monde.fr* (2015). at <http://www.lemonde.fr/medecine/article/2015/06/29/les-vaccins-ca-se-discute_4664144_1650718.html>
368. Dunn, A. G., Leask, J., Zhou, X., Mandl, K. D. & Coiera, E. Associations Between Exposure to and Expression of Negative Opinions About Human Papillomavirus Vaccines on Social Media: An Observational Study. *J. Med. Internet Res.* **17**, e144 (2015).
369. Larson, H. J., Jarrett, C., Eckersberger, E., Smith, D. M. D. & Paterson, P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine* **32**, 2150–2159 (2014).
370. Larson, H. J., Cooper, L. Z., Eskola, J., Katz, S. L. & Ratzan, S. Addressing the vaccine confidence gap. *The Lancet* **378**, 526–535 (2011).
371. Goldstein, S., MacDonald, N. E. & Guirguis, S. Health communication and vaccine hesitancy. *Vaccine* **33**, 4212–4214 (2015).
372. Nowak, G. J., Gellin, B. G., MacDonald, N. E. & Butler, R. Addressing vaccine hesitancy: The potential value of commercial and social marketing principles and practices. *Vaccine* **33**, 4204–4211 (2015).
373. Banner, D. J. & Albarran, J. W. Computer-assisted qualitative data analysis software: a review. *Can J Cardiovasc Nurs* **19**, 24–31 (2009).
374. Trabal, P. *De l'analyse des forums Internet*. (2010).
375. Haesebaert, J. *et al.* Disparities of perceptions and practices related to cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination according to educational level in a French cross-sectional survey of 18-65 years old women. *PLoS ONE* **9**, e109320 (2014).
376. Eurosurveillance editorial team. Updated version of ECDC Guidance on human papillomavirus vaccines in Europe available. *Euro Surveill.* **17**, (2012).
377. Elfström, K. M., Arnheim-Dahlström, L., von Karsa, L. & Dillner, J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur. J. Cancer* **51**, 950–968 (2015).

AUTEUR : BEN HADJ YAHIA Mohamed-Béchir

Date de Soutenance : 11 décembre 2015

Titre de la Thèse : Données et outils pour l'optimisation de l'impact de la vaccination prophylactique contre les HPV en France

Thèse de sciences, 2015

Cadre de classement : Doctorat d'Université

Mots-clés : Épidémiologie, santé publique, papillomavirus humains, HPV, cancer du col utérin, modélisation mathématique, évaluation médico-économique, comportements sexuels.

RESUME :

Depuis 2007, la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) est recommandée en complément du dépistage du cancer du col utérin (CCU). Cependant, au vu de la très faible couverture vaccinale en France, l'impact épidémiologique de la vaccination est discuté, ainsi que le choix de la population cible et les moyens déployés pour son adhésion à la recommandation. Cette thèse propose des données et des outils originaux pour l'évaluation et l'optimisation de l'impact de la vaccination HPV en France.

Un premier objectif a été de spécifier une plateforme de modélisation destinée à l'étude des contacts sexuels et de la dynamique de transmission des infections à HPV. L'originalité de cette plateforme est d'être basée sur des données détaillées décrivant les partenariats sexuels dans la population générale. Une première contribution a permis de décrire les profils d'acquisition de partenaires sexuels par des modèles à classes latentes appliqués à l'enquête Contexte de la Sexualité en France. Le modèle d'analyse proposé prenait en compte toutes les données de biographie sexuelle disponibles : âge au premier rapport sexuel, nombre cumulé de partenaires, nombre de nouveaux partenaires dans l'année écoulée. Cette analyse a montré la très grande diversité des comportements sexuels au sein de la population française. Dans un second temps, nous avons calibré un modèle de simulation individu-centré pour reproduire les données de prévalence des infections à HPV. Les résultats obtenus dans cette partie ont permis de valider certains algorithmes utilisés (entrée dans la vie sexuelle, âge des partenaires) et de pointer les incohérences des simulations inhérentes aux données de comportements sexuels, notamment entre les hommes et les femmes. Ces incohérences ont été identifiées et des pistes de correction envisagées.

Un deuxième objectif a consisté à explorer le lien potentiel entre la participation au dépistage du CCU des femmes précaires et leur choix d'administrer les vaccins HPV à leurs filles. Nous avons interrogé les femmes consultant au sein du Centre d'Examens de Santé de Lille, éligibles au dépistage du CCU, ayant au moins une fille éligible à la vaccination HPV, sur leurs attitudes vis-à-vis du dépistage du CCU et de la vaccination HPV. Les déterminants de non-recours au dépistage du CCU sont la précarité, la multiparité, le tabagisme et l'absence de contraception. Le statut vaccinal des filles ne diffère pas selon le profil de dépistage de leur mère. L'argument majoritairement rapporté par les mères pour justifier la non-vaccination de leurs filles concerne le manque d'information, surtout parmi celles qui ne se dépistent pas. L'optimisation de couverture vaccinale nécessite la mise en place d'un programme organisé de vaccination des jeunes filles. À défaut d'une implémentation en milieu scolaire, les centres de prévention pourraient offrir une alternative intéressante.

Un troisième objectif a été l'appréciation de l'acceptabilité de la vaccination à partir des réseaux sociaux. Nous avons analysé les opinions spontanément exprimées par les internautes sur le forum de discussion en ligne d'un site d'information en santé, concernant la sécurité, l'efficacité et la perception des vaccins HPV. Parmi les 14 741 messages, regroupés en 234 sujets, traitant des vaccins HPV, seuls 6507 messages étaient informatifs. Chaque message est vu en moyenne 3625 fois. Les opinions négatives sont passées de 28,6 % des avis exprimés en 2006 à 42,2 % en 2013 avec un pic de 60 % en 2010. Les opinions négatives se réfèrent à la sécurité du vaccin et aux perceptions alors que les opinions positives se réfèrent surtout à l'efficacité vaccinale. La surveillance des forums de discussion en ligne permet le monitoring de l'acceptabilité de la vaccination et offre la possibilité d'approvisionner les forums en données factuelles par un questionnaire de communautés en ligne.

Un quatrième objectif a consisté à évaluer la pertinence du point de vue médico-économique de l'extension de la vaccination HPV aux hommes. Nous avons réalisé une revue systématique des études médico-économiques relatives à l'extension de la vaccination HPV aux hommes, dans les pays développés. Les modèles médico-économiques montrent que l'extension de la vaccination aux hommes hétérosexuels est très rarement une stratégie coût-efficace, lorsque la prévention des maladies pour lesquelles l'AMM des vaccins a été octroyée est considérée. Le rapport coût-efficacité devient favorable lorsque l'ensemble des pathologies liées aux HPV sont considérées et lorsque la couverture vaccinale chez les filles est faible (< 40 %). Toutefois, la vaccination ciblée des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes semble être la stratégie optimale du point de vue éthique et médico-économique.

Les travaux engagés dans cette thèse contribuent à guider l'optimisation de l'impact de la vaccination contre les papillomavirus en suggérant une implémentation d'un programme organisé de vaccination déployé à travers les Centres d'Examens de Santé, le monitoring des opinions exprimées sur les forums de discussion en ligne ou encore la vaccination ciblée des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes.

COMPOSITION DU JURY :

Rapporteurs : Pr Daniel FLORET et Pr Philippe BEUTELS

Examineurs : Pr Hélène PEIGUE-LAFEUILLE et Pr Alain DUHAMEL

Directeurs de thèse : M. Benoît DERVAUX et Pr Pierre-Yves BOËLLE

ADRESSE DE L'AUTEUR :

17, rue de Weppes 59800 Lille - France

bechirbhy@gmail.com